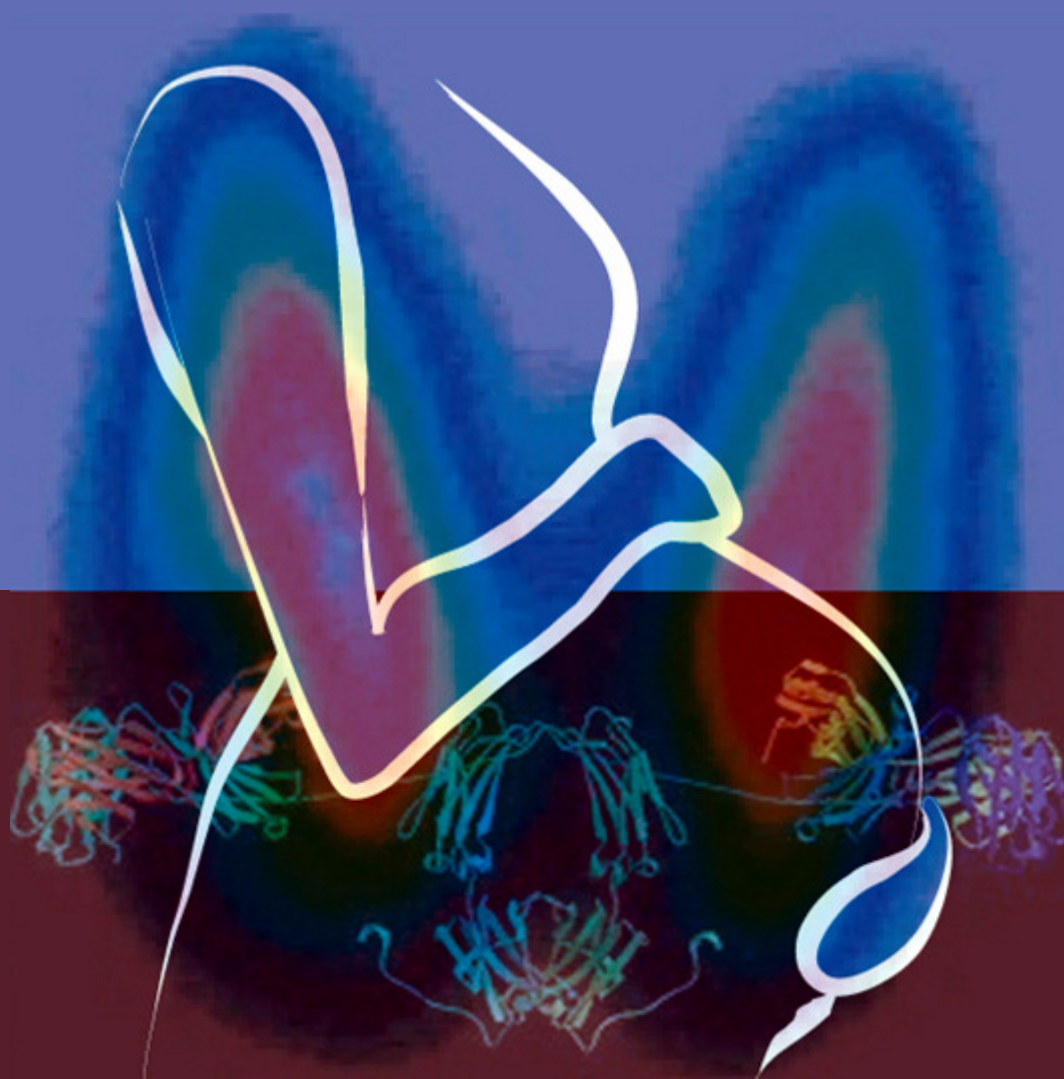


# **INFLUENCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN LA GESTACIÓN Y POSPARTO DE MUJERES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL**



**Virginia Martín Borge**

**MADRID 2011**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina**



TESIS DOCTORAL:

**“Influencia de los anticuerpos antitiroideos  
en la gestación y posparto de mujeres con  
diabetes mellitus pregestacional”**

Autora: Virginia Martín Borge

Directores:

Prof. Lucrecia Herranz de la Morena

Prof. Luis Felipe Pallardo Sánchez

MADRID 2011



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

**D<sup>a</sup> LUCRECIA HERRANZ DE LA MORENA**  
**Jefa de Sección de Endocrinología y Nutrición**  
**(Hospital Universitario La Paz)**  
**Profesora Asociada de Medicina (Universidad Autónoma )**  
**Madrid**

**D. LUIS FELIPE PALLARDO SANCHEZ**  
**Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición**  
**(Hospital Universitario La Paz)**  
**Catedrático de Medicina (Universidad Autónoma)**  
**Madrid**

### **CERTIFICAN:**

Que el trabajo titulado “ **Influencia de los anticuerpos antitiroideos en la gestación y posparto de mujeres con diabetes mellitas pregestacional**” ha sido realizado por **D<sup>a</sup> VIRGINIA MARTIN BORGE**, bajo nuestra dirección y supervisión, y reúne la calidad , interés y requisitos legales exigidos para ser defendido en público como Tesis Doctoral, en orden a la consecución del grado de Doctora en Medicina.

***Y para que conste se expide el presente certificado en Madrid , a quince de Julio de dos mil once***

# *Agradecimientos*

Al Dr. Luis Felipe Pallardo, por darme la oportunidad de seguir vinculada a la Unidad de Diabetes de La Paz, a través de la realización de trabajos como éste, y por enseñarme que las cualidades de un buen médico son la sensatez y el sentido común que, como él mismo dice, a veces es el menos común de los sentidos.

A la Dra. Lucrecia Herranz, por su inestimable ayuda, desde el inicio de la recogida de datos hasta el diseño de la portada; sin su asesoramiento y colaboración este proyecto no hubiera llegado a término.

A mis padres, por estar siempre a mi lado, logrando el difícil equilibrio entre la ayuda incondicional y el respeto a la independencia.

A Jose, mi marido, por su escucha activa y comprensión todos y cada uno de los días que hemos compartido durante el desarrollo de este trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Endocrinología de La Paz no sólo por contribuir con su experiencia a mi formación sino por continuar mostrándome su afecto.

Y a todos aquellos compañeros, familiares y amigos que de forma directa o indirecta han colaborado en la realización de esta tesis.

Para finalizar y reiterar mi agradecimiento a los dos directores de esta tesis, he considerado oportuno hacer mía una frase de un famoso profesor de Judo, Jose Luis de Frutos, que decía: “Donde quiera que le lleve su camino, un alumno puede perder de vista a su maestro pero no olvidarlo”.

# Índice



# **ÍNDICE**

<b>Abreviaturas y unidades de medida.....</b>	<b>8</b>
<b>- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
a) Fisiología tiroidea en el embarazo .....	10
b) Autoinmunidad tiroidea y gestación .....	16
c) DM tipo 1 pregestacional y autoinmunidad tiroidea.....	21
<b>- OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>- SUJETOS Y MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
1) Características del estudio .....	29
1.1) Diseño del estudio .....	29
1.2) Ámbito del estudio .....	29
1.3) Periodo del estudio .....	29
1.4) Población de estudio.....	29
1.5) Criterios de inclusión.....	29
1.6) Variables clínicas estudiadas.....	30
1.7) Determinaciones de laboratorio .....	35
2) Análisis de las muestras sanguíneas .....	35
3) Análisis de los datos.....	38
<b>- RESULTADOS .....</b>	<b>39</b>
Descripción de la población estudiada .....	41
1) Valoración de la influencia de los Ac TPO durante el embarazo y posparto de las mujeres con DM pregestacional .....	49
1.1) Repercusión de la positividad de los Ac TPO sobre el control metabólico durante la gestación .....	49
1.2) Repercusión de la positividad de los Ac TPO sobre la frecuencia de complicaciones maternas .....	53
1.3) Repercusión de la positividad de los Ac TPO sobre la frecuencia de complicaciones neonatales .....	58

1.4) Alteraciones de la función tiroidea a lo largo de la gestación y posparto inmediato en función de la positividad de los Ac TPO.....	67
2) Factores condicionantes para el desarrollo de disfunción tiroidea durante la gestación y posparto inmediato de las mujeres con DM pregestacional .....	80
3) Papel de los Ac antitiroglobulina como predictores de enfermedad tiroidea en la gestación y posparto inmediato de las mujeres con DM pregestacional .....	89
<b>- DISCUSIÓN .....</b>	<b>99</b>
Descripción de la población estudiada .....	100
1) Valoración de la influencia de los Ac TPO durante el embarazo y posparto de las mujeres con DM pregestacional .....	104
2) Factores condicionantes para el desarrollo de disfunción tiroidea durante la gestación y posparto inmediato de las mujeres con DM pregestacional .....	115
3) Papel de los Ac antitiroglobulina como predictores de enfermedad tiroidea en la gestación y posparto inmediato de las mujeres con DM pregestacional .....	123
<b>- CONCLUSIONES .....</b>	<b>127</b>
<b>- BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>129</b>

## ABREVIATURAS DEL TEXTO

TSH: *Thyroid-stimulating hormone*. Hormona estimulante del tiroides.

T4L: Tiroxina libre

T3L: Triyodotironina libre

Ac TPO: Anticuerpos antitiroperoxidasa

Ac TG: Anticuerpos antitiroglobulina

TSI: *Thyroid-Stimulating Immunoglobulins*. Anticuerpos estimulantes del tiroides

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

DM tipo 1: Diabetes mellitus tipo 1

DM tipo 2: Diabetes mellitus tipo 2

TBG: *Thyroid binding globulin*. Proteína transportadora de hormonas tiroideas

hCG: *Human chorionic gonadotropin*. Gonadotropina coriónica humana

LGA: *Large for gestational age*. grande para la edad gestacional

CIR: Crecimiento intrauterino retardado

ISCI: Infusión subcutánea continua de insulina

IMC: Índice de masa corporal

VPP: Valor predictivo positivo

ROC: *Receiver operating characteristics*. Características operativa del receptor

## UNIDADES DE MEDIDA

g: gramos

mcU/mL: microunidades por mililitro

ng/dL: nanogramos por decilitro

ng/mL: nanogramos por mililitro

UI/mL: unidades internacionales por mililitro

kg/m<sup>2</sup>: kilogramos por metros al cuadrado

UI/kg: unidades internacionales por kilo de peso

µg/L: microgramos por litro

µg/día: microgramos por día



# Introducción



## **INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus tipo 1 se asocia frecuentemente con otros procesos autoinmunes especialmente con alteraciones tiroideas (Fernández-Castañer 1999; Umpierrez 2003; Vondra 2005). Las mujeres con DM tipo 1 presentan Ac TPO positivos en una tasa de 2 a 3 veces superior a la de la población general (Barker 2006, Velkoska 2010).

La presencia de autoinmunidad tiroidea, especialmente la de Ac TPO, se asocia con una mayor prevalencia de disfunción tiroidea, siendo ésta más acentuada durante el embarazo y posparto (Galofre 2007; Poppe 2003).

### **a) Fisiología tiroidea en el embarazo**

Durante un embarazo normal acontecen una serie de cambios hormonales y metabólicos que alteran de forma importante la función tiroidea materna con la finalidad de satisfacer tanto los requerimientos fetales como los maternos.

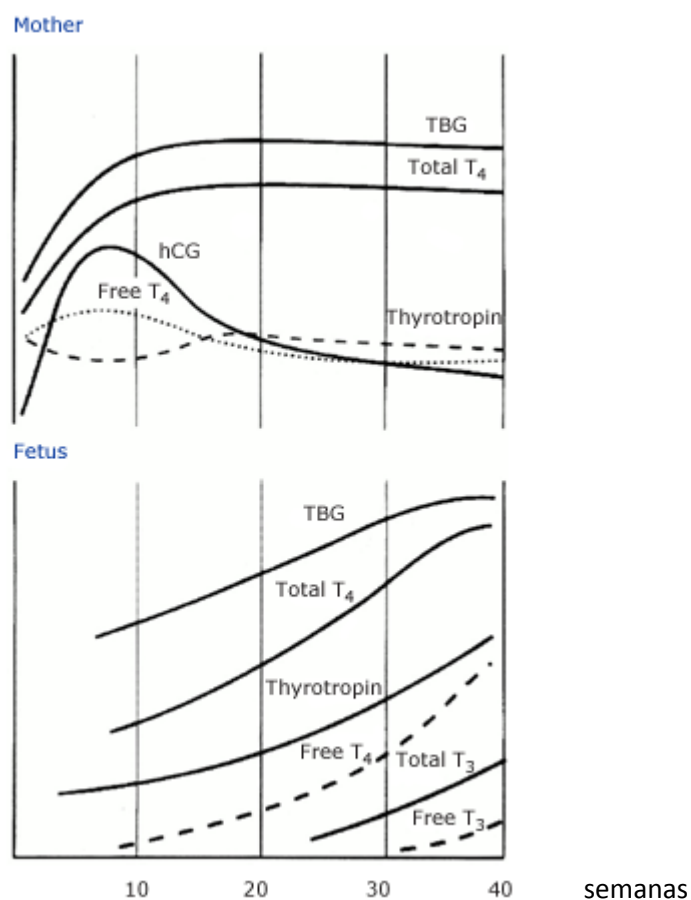
Dos son los cambios hormonales más destacables: el aumento de las concentraciones séricas de la proteína transportadora de hormonas tiroideas (TBG) y el aumento de la concentración sérica de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

Las hormonas tiroideas se unen a tres proteínas transportadoras: la TBG que es la principal y se encarga del transporte del 75% de T4; la albúmina y la transretina o prealbúmina. Debido a la gran fracción de la hormona circulante unida a las proteínas séricas, los cambios de estas proteínas influyen significativamente en las mediciones del total de esta hormona.

Los niveles plasmáticos de TBG se elevan durante la gestación llegando a duplicarse debido a que los estrógenos estimulan su síntesis y se reduce el aclaramiento renal por cambios en su glucosilación. Este aumento será progresivo a partir del inicio de la gestación hasta la mitad de la misma. Las otras dos proteínas prácticamente no varían. Esta situación produce una elevación sérica de la T4 total sobre la semana 10 de la gestación que se mantiene hasta el momento del parto (Ain 1987).

La hCG aumenta sus concentraciones séricas tras la fertilización, con un pico máximo a las 10-12 semanas de gestación. Esta hormona tiene un ligero efecto estimulador del receptor de la TSH por su homología estructural, ya que comparten la subunidad  $\beta$ . Durante ese periodo, las concentraciones séricas de T4 y T3 libres se incrementan de manera discreta, generalmente dentro de los límites de la normalidad y, de forma concomitante, se reducen las de TSH (Ballabio 1991) (Figura 1).

Figura 1. Cambios en la función tiroidea materna y fetal durante el embarazo



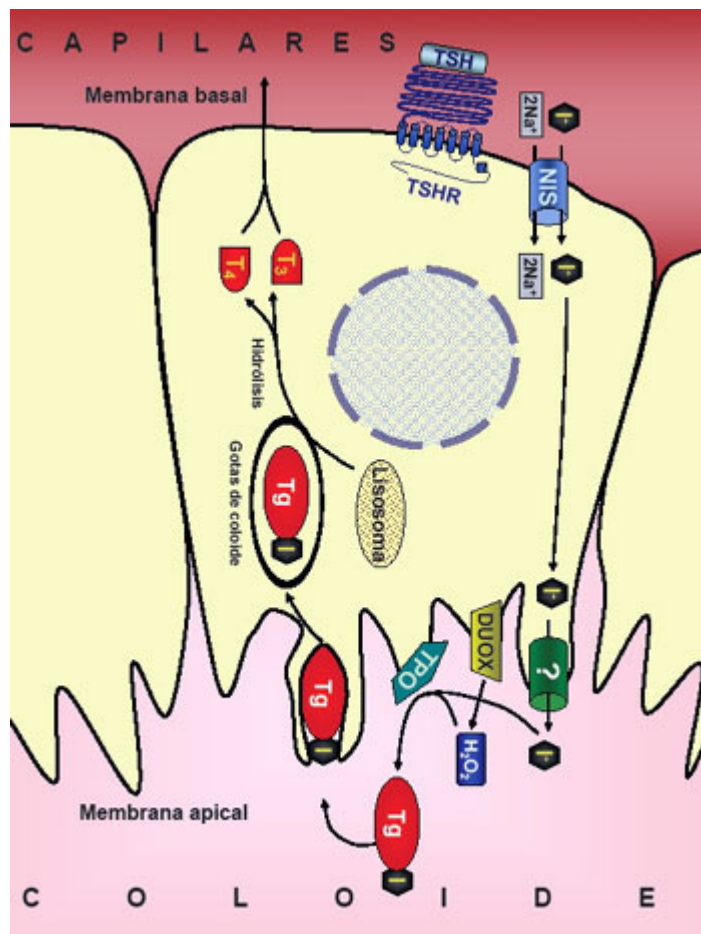
Burrow, GN, Fisher, DA, Larsen, PR. Maternal and fetal thyroid function.  
N Engl J Med 1994; 331:1072.

En la segunda mitad de la gestación, la citada TSH se estabiliza en niveles normales, y sólo si existe un déficit de yodo o alteraciones autoinmunes tiroideas, existirá un estado de hiperestimulación tiroidea que se traducirá en un incremento de la misma.

Por otro lado, se produce un aumento del volumen del tiroides por hiperplasia glandular y la secreción de hormonas tiroideas se incrementa un 50% en relación con la del estado pregestacional. Este incremento de la producción de hormonas tiroideas, junto con el aumento del aclaramiento renal de yodo, por la elevación fisiológica del filtrado glomerular que acontece durante la gestación, justifican el aumento de los requerimientos de yodo durante este periodo. Como factor adicional, a partir del segundo trimestre del embarazo, cuando la placenta tiene mayor función, se inicia el paso transplacentario de yodo hacia el feto contribuyendo a disminuir las concentraciones sanguíneas maternas del mismo.

El yodo es un micronutriente esencial, indispensable para la vida. Su importancia se debe a que sin él, no se pueden sintetizar las dos hormonas tiroideas: T4 y T3 (Figura 2). Se adquiere exclusivamente por la dieta, siendo los alimentos con mayor contenido los procedentes del mar (Pérez 2007).

Figura 2: Papel del yodo en la síntesis de las hormonas tiroideas



La deficiencia de yodo interfiere en la capacidad de la glándula tiroides para afrontar los cambios metabólicos que presenta durante la gestación, lo que tiene importantes repercusiones tanto en la función tiroidea materna como fetal (Glinoe 1997; Velasco 2008; Donnay 2008). Conforme la gestación progresa y aumentan las necesidades de yodo, la función tiroidea tiende a deteriorarse. La glándula pondrá en marcha mecanismos compensatorios para suplir ese déficit, como la secreción preferencial de T3 (ya que sólo necesita tres moléculas de yodo), disminuyendo la secreción de T4 y aumentando el cociente T3/T4. Si la situación de deficiencia se prolonga en el tiempo aumentarán los niveles de TSH y el volumen de la glándula tiroidea, pudiendo aparecer bocio. Los niveles de tiroglobulina también aumentan para disponer de suficiente sustrato para la síntesis de T4.

Los últimos informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de UNICEF Internacional (WHO, UNICEF, 2007) consideran que la población de España tiene una buena nutrición de yodo. Esta afirmación se basa en los últimos estudios realizados en Asturias (Delgado 2004), Valencia (Peris 2006), Alicante (Zubiaur 2007), Cataluña (Vila 2006; Serra-Prat 2003), País Vasco (Departamento de Sanidad-Gobierno Vasco 2006), Galicia (Santiago 2005), Málaga (Millón 2001), Cádiz (Madueño 2001), Almería (Galera 2008) y el proyecto Tirobus, que implicaba a población de las ciudades de Madrid, Málaga, Barcelona y A Coruña; en los que se observó que las medianas de yoduria eran superiores a 100 µg/L. Éste es un resultado muy relevante, ya que la OMS considera una nutrición óptima de yodo cuando una población tiene la mediana de yoduria entre 100 y 199 µg/L. Indudablemente, el aumento de la población que consume sal yodada ha sido el factor más importante que ha influido en este cambio (Vila 2010); sin embargo, los primeros estudios realizados en población gestante en la última década en diversas zonas de España, ponen de manifiesto una insuficiente ingesta de yodo en una elevada proporción de las mujeres embarazadas (Domínguez 2004; Rodríguez 2002; González Mateo 2002; Almodóvar 2006). En todos ellos se evidencian unas yodurias con medianas inferiores a 150 µg/L, punto de corte por encima del cual la OMS establece que la población gestante tiene una adecuada ingesta de yodo.

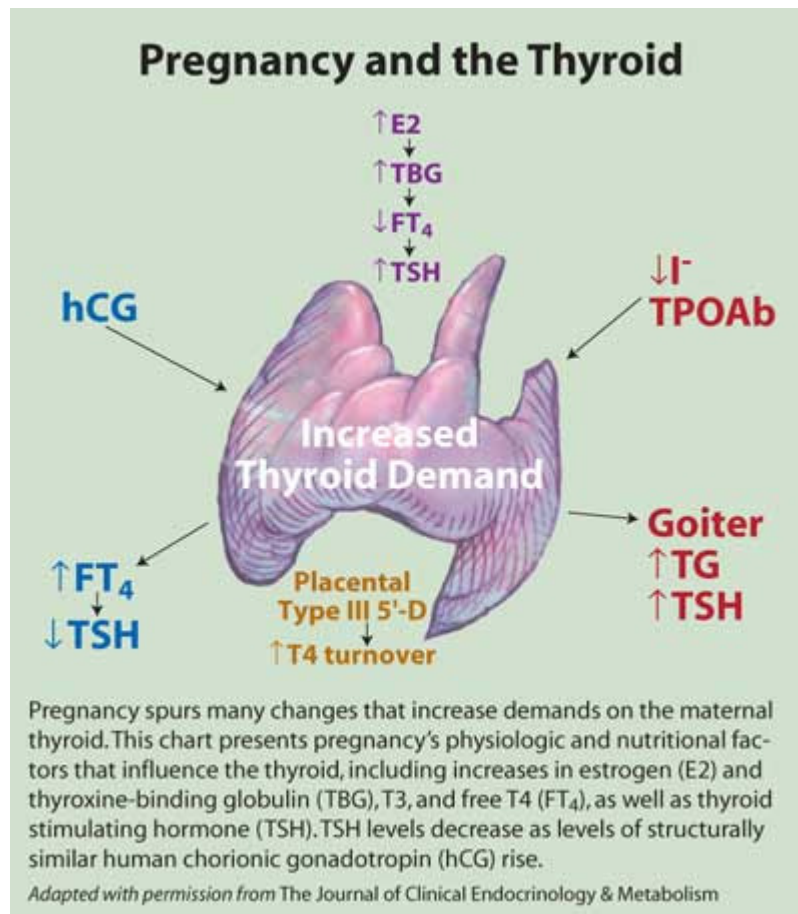
Las recomendaciones de los organismos internacionales y comités de expertos OMS, UNICEF e ICCIDD (Internacional Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders) abogan por el consumo habitual de sal yodada y un suplemento extra en las mujeres embarazadas y lactantes. (WHO, ICCIDD, UNICEF, 2007)

La recomendación actual de la Sociedad Española de Endocrinología (SEEN), durante la gestación y la lactancia es administrar un suplemento de yodo de al menos 150 µg/día, en forma de comprimidos de yoduro potásico; como se recoge en el Manifiesto sobre la erradicación de la deficiencia de yodo en España (2004), firmado por representantes de las principales sociedades científicas del país implicadas en tal asunto.

En resumen, las situaciones, anteriormente descritas, constituyen el mecanismo de adaptación fisiológica de la función tiroidea al embarazo. Estos procesos no son patológicos per se, pero suponen una carga extra para la glándula tiroidea, ya que crean la necesidad de una compensación rápida mediante aumentos en la producción hormonal, pues la mayoría de estos fenómenos se producen en los primeros meses de la gestación (Figura 3).

Una buena función tiroidea materna es de vital importancia para un desarrollo adecuado del sistema nervioso fetal, especialmente durante el primer trimestre de gestación. La glándula tiroidea fetal inicia su función al final del primer trimestre, siendo hacia la semana 10 de gestación cuando se inicia la síntesis de T4 fetal. En el segundo trimestre, coincidiendo con el desarrollo del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo aumentan las concentraciones de TSH en el feto, aunque el eje todavía está inmaduro y no funciona correctamente. Hacia la semana 18-20 de gestación el tiroides fetal tiene secreción hormonal pero su función no basta para el complejo desarrollo fetal que sigue dependiendo del paso de la hormona materna; de hecho esta transferencia no se interrumpirá en toda la gestación.

Figura 3. Cambios en la fisiología tiroidea materna durante la gestación



Thyroid Disorders in Pregnancy  
Clinical Laboratory News; September 2007: Volume 33, Number 9

El paso de T<sub>4</sub> materna a los tejidos embrionarios o fetales está principalmente regulado por la desyodasa placentaria tipo III, cuya actividad enzimática es independiente de la función tiroidea materna y funciona como un “protector” del paso excesivo de T<sub>4</sub> a los tejidos fetales y sus posibles consecuencias nocivas.

El único factor limitante para las enzimas reguladoras de la concentración de hormonas tiroideas fetales es la concentración de T<sub>4</sub> materna. La hipotiroxinemia materna provoca menor paso de T<sub>4</sub> al feto y en consecuencia una hipotiroxinemia fetal que condiciona una disminución de T<sub>3</sub> libre a nivel cerebral por acción de la desyodasa tipo II y esto provoca alteraciones de la migración neuronal y de la estructura cortical fetal (Burrow 1994; James 2007; Morreale de Escobar 2000; Morreale de Escobar 2004a; Morreale de Escobar 2004b).

Teniendo en cuenta las características particulares del comportamiento de las hormonas tiroideas durante la gestación es difícil determinar si en la mujer gestante se deben utilizar los mismos valores de referencia admitidos como normales para el resto de la población. Por esto hay autores que postulan la necesidad de crear curvas propias de TSH, T4 total y T4 libre para los distintos trimestres de la gestación, diferenciando las distintas poblaciones gestantes en función de su ingesta de yodo (Haddow 2004; Dashe 2005; Bocos-Terraz 2009). De hecho, algunos autores consideran que durante el primer trimestre, el valor de TSH situado en el percentil 95 es de 2,5 mcU/mL y que se debe considerar como punto de corte de la normalidad (Abalovich 2007; Galofre 2007a; Galofre 2009).

Otros, sin embargo, defienden utilizar los mismos valores que para la población general, ya que no se ha demostrado que las mujeres con valores de TSH entre 2,5 y 4,5 mcU/mL tengan más riesgo de desarrollar hipotiroidismo franco, ni tampoco están aclarados los potenciales riesgos/beneficios del tratamiento de estas pacientes (Surks 2005).

El hecho de realizar curvas propias en cada trimestre de la gestación, permitiría catalogar a la gestante en función de la población a la que pertenece, con ingestas de yodo similares y con procesos fisiológicos iguales, pero habría que validar si estos nuevos valores son adecuados para tomar una decisión terapéutica (Vaidya 2006). Respecto al valor de T4L, no existe consenso sobre si la hipotiroxinemia relativa del embarazo, según los valores de la población general, es patológica o fisiológica (Casey 2007).

Así pues, existe controversia sobre cuáles son los valores bioquímicos más adecuados para valorar la función tiroidea en la gestación.

#### b) Autoinmunidad tiroidea y gestación

Es posible encontrar anticuerpos antitiroideos, tanto antitiroglobulina como antitiroperoxidasa, en mujeres sanas. Aunque la probabilidad de presentar autoinmunidad tiroidea positiva aumenta con la edad, no es despreciable el porcentaje (5-10%) de mujeres en edad fértil que presentan Ac antitiroideos positivos (Kalro 2003; Poppe 2004).



Los Ac TPO, los más prevalentes, dañan directamente las células foliculares del tiroides por activación de la cascada del complemento, provocando una destrucción tiroidea transitoria o permanente. Los Ac TG, sin embargo, parece que no ejercen un papel patogénico en la enfermedad tiroidea autoinmune, por su incapacidad para activar el complemento, constituyendo simplemente un marcador de autoinmunidad tiroidea (Larsen 2008, Demers 2010).

Durante la gestación, el sistema inmunitario materno se autorregula a la baja para asegurar una mayor histocompatibilidad de los tejidos fetales, permitiendo el paso transplacentario y la supervivencia de células fetales en la circulación materna.

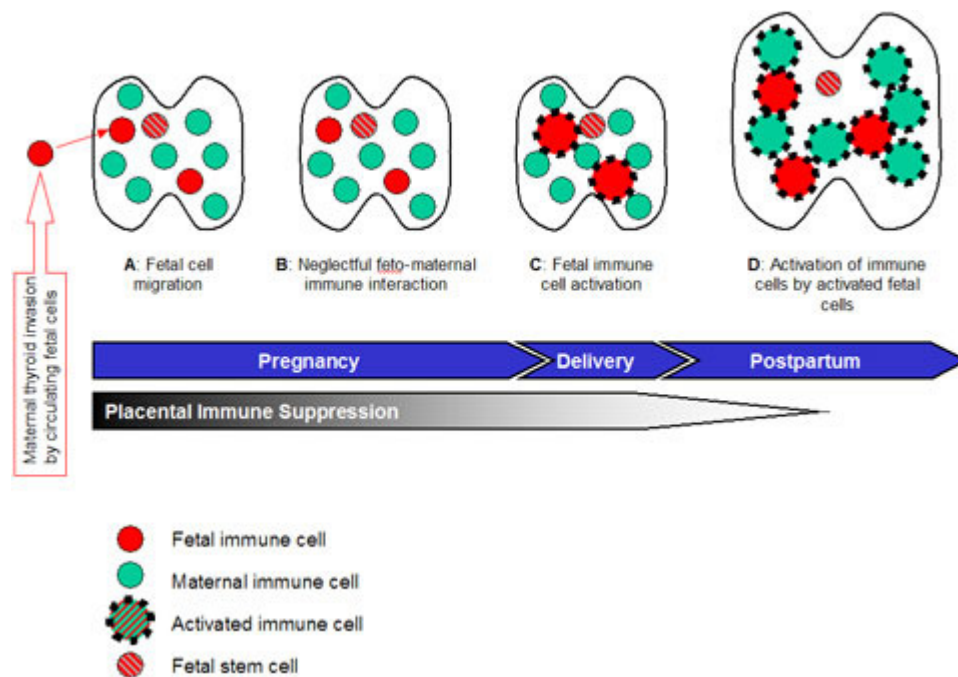
Tras el parto, los cambios en la inmunidad que se han desarrollado durante el embarazo revierten y se produce un fenómeno de “rebote inmunológico” que puede exacerbar enfermedades autoinmunes preexistentes o poner de manifiesto otras no conocidas previamente, como ocurre en algunos casos de disfunción tiroidea posparto (Davies 1999).

Algunos de los mecanismos que se han implicado en la exacerbación de la autoinmunidad en el posparto son la persistencia de células fetales en la circulación materna y de antígenos placentarios del complejo mayor de histocompatibilidad, la persistencia de los cambios inmunológicos inducidos por el embarazo en los órganos diana y los cambios producidos por la prolactina durante la lactancia (Amino 1999, Klitschar 2001, Ando 2003, Galofre 2007b).

El fenómeno del microquimerismo, que se define como la presencia de células en el tejido de un individuo genéticamente distintas a sus propias células (Liegeois 1977; Galofre 2007), está siendo estudiado como una hipótesis fisiopatológica que explicaría la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en el posparto. En el caso del tiroides, tras el parto el mantenimiento parcial de la inmunosupresión materna facilita la supervivencia de células fetales, pero la pérdida de la inmunosupresión placentaria favorece la activación de las células fetales inmunitarias intratiroides (Figura 4).

Estas células iniciarían una reacción “injerto contra huésped” frente a los antígenos maternos secretando citoquinas y otras moléculas inmunomoduladoras, las cuales activarían los linfocitos T maternos intratiroides iniciándose o exacerbándose la enfermedad tiroidea autoinmune. Sin embargo, la presencia de células inmunitarias fetales activadas en tejidos maternos sólo desencadenaría procesos autoinmunes en mujeres genéticamente predispuestas.

**Figura 4:** Hipótesis fisiopatológica por la cual las células fetales podrían estar implicadas en la enfermedad autoinmune tiroidea posparto.



Galofre JC, Davies TF. Microchimerism and thyroid disease. 2007.  
[www.hotthyroidology.com](http://www.hotthyroidology.com)

La prevalencia de los Ac TPO en las gestantes es del 5-15%. (Brent 1997; Glinioer 1999). Se ha relacionado la positividad para autoanticuerpos antitiroideos con infertilidad, aumento de abortos espontáneos, riesgo de hipotiroidismo y aumento de las complicaciones perinatales (Pop 2003; Lazarus 2005).

Entre los múltiples factores que pueden influir negativamente en la fertilidad, los procesos inmunológicos probablemente tengan un papel importante en la fertilización, implantación y el desarrollo placentario. La importancia clínica de la enfermedad tiroidea en la fertilidad femenina es controvertida. Existen numerosos estudios (Roussev 1996; Geva 1997; Kaider 1999; Poppe 2002), pero por su gran heterogeneidad a la hora de seleccionar casos y parámetros, son de difícil valoración conjunta. Pese a las limitaciones, se concluye que probablemente exista una variable autoinmune todavía no bien definida como causa de infertilidad.

Los abortos precoces tienen múltiples etiologías como son las alteraciones anatómicas, endocrinas, genéticas y autoinmunes. A nivel tiroideo, tanto la hipofunción como la hiperfunción se han relacionado con un aumento significativo de la tasa de abortos y esta asociación disminuye tras el correcto tratamiento de las mismas.

Aunque la positividad para anticuerpos antitiroideos en mujeres eutiroideas también se ha asociado con un aumento en la tasa de abortos (Dendrinis 2000; Mecacci 2000; Marai 2004; Prummel 2004; Bellver 2008), sólo hay un estudio que concluye que el tratamiento con levotiroxina disminuye este riesgo (Negro 2006). Recientemente se ha publicado un estudio en el que se observa un aumento de la incidencia de abortos precoces en mujeres con autoinmunidad tiroidea negativa pero con niveles de TSH entre 2,5 y 5 mcU/mL durante el primer trimestre de la gestación, reactivando la controversia sobre la necesidad de utilizar, para las hormonas tiroideas, intervalos de referencia diferentes durante la gestación (Negro 2010).

Existen numerosos estudios publicados dónde se pone de manifiesto la relación entre la autoinmunidad tiroidea positiva y el riesgo de presentar abortos precoces (Fausset 2000; Glinioer 2000; Stagnaro-Green 2004; Kaprara 2008). Se han postulado varias teorías para explicar esta asociación.

En primer lugar los anticuerpos no parecen ser los responsables directos de los abortos, si no que constituyen un marcador de un trastorno autoinmune subyacente, no bien definido y más generalizado que produciría una reacción autoinmune frente a la unidad feto-placentaria.

Una segunda aproximación fisiopatológica es que la autoinmunidad tiroidea provoca infertilidad, por lo tanto aquellas mujeres que finalmente consiguen gestación, suelen ser de mayor edad y esto podría explicar en parte el aumento de la tasa de abortos en estas mujeres. De hecho, se ha podido confirmar como la edad era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de abortos (Poppe et al 2003b). Por otro lado, a pesar del eutiroidismo aparente, la presencia de Ac TPO podría indicar insuficiencia o disminución en la capacidad de la glándula tiroidea para adaptarse al sobreesfuerzo que supone el embarazo y mayor probabilidad de desarrollar hipotiroidismo (subclínico o franco) durante el mismo.

En diferentes estudios, donde se ha controlado la actividad tiroidea a lo largo del embarazo en gestantes con Ac TPO positivos, para valorar si difiere de las embarazadas con autoinmunidad tiroidea negativa, se ha descrito que existe una asociación entre la positividad de los Ac y un incremento de la disfunción tiroidea aunque previamente fuese normal (Lazarus 2005).

El hipotiroidismo franco se encuentra en el 1-2% de las gestantes y aumenta hasta el 2,5% si tenemos en cuenta el subclínico (Poppe 2003a; Lazarus 2005; Negro 2006; Glinoer 1994; Strieder 2003). De las gestantes que desarrollan hipotiroidismo subclínico, hasta un tercio tiene Ac TPO positivos. Incluso en las pacientes con valores de TSH dentro del rango de la normalidad, ésta es significativamente más elevada en mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos que en las que no los presentan.

Asimismo se ha relacionado la positividad de los Ac TPO con el parto pretérmino y otras complicaciones perinatales (Stagnaro-Green 2005; Männistö 2009; Männistö 2010).

Tanto el hipo como el hipertiroidismo no tratados, durante el embarazo, pueden tener consecuencias adversas sobre la evolución fetal con aumento de la incidencia de pérdidas gestacionales precoces, pre-eclampsia, prematuridad, bajo peso al nacer y óbito fetal (Casey 2005; Matalon 2006; Rashid 2007); por lo que su detección y tratamiento es de vital importancia. El hipotiroidismo materno no tratado se ha relacionado también con un deterioro en el desarrollo neuropsicológico fetal ya que, durante el primer trimestre de la gestación, la

única fuente de hormonas tiroideas que recibe el feto procede de la producción materna de las mismas (Schlienger 2007; Haddow 1999).

No se discute la relación entre los Ac TPO y la predisposición a padecer disfunción tiroidea posparto (García-Mayor 1999; Lucas 2000; Jaén Díaz 2009; Sakaihara 2000; Nicholson 2006), lo que sí está en controversia, es si el uso de suplementos de yodo, en estas mujeres, predispondría aún más a padecerla (Nøhr 2000, Arena 2007, Rebagliato 2010). Se ha postulado, por otra parte, que la suplementación con selenio en las mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva podría disminuir el riesgo de disfunción tiroidea posparto (Negro 2007).

La disfunción tiroidea posparto, cuya prevalencia es del 6-9% del total de las gestantes, suele presentarse con una fase hipertiroides transitoria, que se inicia entre seis semanas y seis meses posparto seguida de una fase hipotiroides. La fase hipertiroides tiene una duración limitada y para su tratamiento se pueden usar betabloqueantes para disminuir los síntomas, ya que las tionamidas no son útiles. La fase hipotiroides sí suele requerir tratamiento sustitutivo, en ocasiones transitorio, pero algunas mujeres se mantienen hipotiroideas de forma permanente (Lucas 2005). No obstante, a pesar de la normalización de la función tiroidea hay que tener en cuenta que existe una tasa de recurrencia de hasta el 70% en la gestación posterior.

#### c) DM tipo 1 pregestacional y autoinmunidad tiroidea

Como se ha comentado previamente la diabetes mellitus tipo 1 se asocia con frecuencia a otros procesos autoinmunes. Este hecho parece estar en relación con la presencia de distintas alteraciones inmunológicas como un desequilibrio entre los linfocitos T *helpers* y supresores, un incremento en la respuesta a ciertos antígenos o una disminución de la capacidad de tolerancia a los autoantígenos (Tomer 1989; Martin 1992). Es sabido que el paciente que presenta una enfermedad autoinmune (sea cual fuere) tiene más riesgo de desarrollar otra enfermedad autoinmune que la población general (Fernández-Castañer 1999; Umpierrez 2003; Vondra 2005).

En más de un tercio de los pacientes con DM tipo 1 la respuesta autoinmune no se limita a las células beta del páncreas sino que se amplía hacia otros órganos mediante la producción de anticuerpos órgano-específicos

dirigidos frente al tiroides (Ac antitiroperoxidasa, Ac antitiroglobulina ó Ac estimulantes del receptor de TSH), el estómago (Ac anticélulas parietales o Ac antifactor intrínseco), el intestino (Ac antiendomiso o Ac antitranglutaminasa) ó las glándulas suprarrenales (Ac anti 21 hidroxilasa).

El papel patogénico de estos anticuerpos no está claro pero nos sirven como un marcador lesional, ya que su aparición suele preceder a la deficiencia hormonal y en consecuencia a la clínica.

La enfermedad tiroidea es la endocrinopatía autoinmune que aparece con más frecuencia (15 al 30%) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, seguida de la gastritis autoinmune y/o anemia perniciosa (5-10%), enfermedad celiaca (4-9%) y enfermedad de Addison (0,5%). El vitíligo suele aparecer, a su vez, en el 2 al 10% de estos pacientes (De Graaff 2007, Van den Driessche 2009).

La enfermedad tiroidea autoinmune engloba tanto el hipotiroidismo autoinmune ó tiroiditis de Hashimoto como el hipertiroidismo autoinmune o enfermedad de Graves-Basedow.

La prevalencia de los Ac antitiroideos es superior en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que en la población general. Los Ac TPO son positivos en el 5,5 al 46% de los diabéticos tipo 1 frente a la población general cuya positividad oscila entre el 0 y el 27%. Los Ac TG son positivos en el 2,1 al 40% de los diabéticos tipo 1, frente al 0-20% en los sujetos no diabéticos (Barker 2006).

Estas prevalencias son superiores en el sexo femenino de forma que los Ac TPO están presentes en el 7 al 32% de las mujeres y en el 3 al 18% de los varones con DM tipo 1 (Maclaren 1981, Holl 1999). La edad y el tiempo de evolución de la diabetes son otros factores que incrementan la prevalencia de Ac antitiroideos (Frasier 1986, De Block 2001).

Asimismo, los diabéticos tipo 1 con Ac antiGAD positivos (Anticuerpos antiglutamato decarboxilasa) frente a los pacientes con Ac IA2 positivos (*Protein tyrosine phosphatase-like protein IA2-antibodies*), presentan con mayor frecuencia Ac TPO positivos. Esta asociación entre los Ac antiGAD y los Ac antitiroideos parece explicarse por la presencia de la glutamato decarboxilasa 65 (GAD 65) a diferentes niveles, no sólo en el cerebro o en el páncreas sino también en el tiroides y en el estómago (Kawasaki 1994).

Los estudios revelan que al menos el 30% de los pacientes con diabetes tipo 1 desarrollarán enfermedad tiroidea autoinmune a lo largo de su vida, en los casos con Ac TPO positivos este porcentaje puede ser superior al 50% (Umpierrez 2003).

La prevalencia de hipotiroidismo (subclínico y franco) varía del 6 al 72% en la población con DM tipo 1 y del 0 al 25% en la población general, dependiendo de si presentan positividad para Ac TPO, Ac TG o ambos.

El hipertiroidismo autoinmune es menos frecuente, 1-2% en la población diabética y 0,5% en la población general, siendo la causa del 50 al 80% de todos los hipertiroidismos. Si tenemos en cuenta únicamente el hipertiroidismo subclínico éste puede aparecer en el 6 al 10% de los diabéticos tipo 1 y en el 0,1 al 2% de la población no diabética (Brent 2008).

Como se ha comentado previamente, la disfunción tiroidea aparece con más frecuencia en el sexo femenino y especialmente en determinadas etapas de la vida de la mujer como es el embarazo. Teniendo en cuenta que la población diabética presenta autoinmunidad tiroidea positiva con mayor frecuencia que la población general, es comprensible que el embarazo de las mujeres con DM tipo 1 sea un periodo de especial riesgo para el desarrollo de alteraciones tiroideas, siendo prioritaria su detección y tratamiento, evitando así consecuencias negativas tanto para la madre como para el feto.

Desde que Jovanovic-Peterson (1988), tras analizar la función tiroidea y el grado de control metabólico en 51 mujeres con DM tipo 1, llegara a la conclusión de que las mujeres con proteinuria mayor de 4g/día durante la gestación tenían menores requerimientos de insulina y mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo; se han publicado diversos artículos sobre alteración tiroidea durante la gestación y posparto de mujeres con DM tipo 1 pregestacional como se detalla en la Tabla a.

Aunque la mayor parte de los trabajos tratan de analizar el papel de los Ac TPO en el desarrollo de disfunción tiroidea durante la gestación y posparto de las mujeres con DM pregestacional, la heterogeneidad en cuanto a los periodos analizados, entre otras causas, parece ser responsable en parte de los distintos resultados obtenidos, en ocasiones contradictorios.

La incidencia de disfunción tiroidea posparto difiere según los trabajos. En la mayoría se valora la función tiroidea durante la gestación y posparto sin valoración previa en el periodo preconcepciones (Bach 1991; Gestean 1993; Alvarez-Morfan 1994; González-Jiménez 1997; Triggiani 2004), obteniéndose incidencias de disfunción tiroidea posparto en torno al 25-27% salvo en el estudio de Bech en el que la incidencia fue del 10,5%. Sólo hay dos trabajos publicados en los que se hace una valoración pregestacional de la función tiroidea y de la presencia de Ac TPO, en ambos casos la incidencia de disfunción tiroidea posparto es de aproximadamente el 15% (Fernández-Soto 1997, Gallas 2002).

#### Tabla a

Estudios publicados hasta el momento actual sobre disfunción tiroidea durante el embarazo y posparto de mujeres con DM tipo 1

AUTOR	AÑO	PUBLICACIÓN	N	PERIODO ANALIZADO
Jovanovic-Peterson	1988	Am. J. Obstet. Gynecol.	51	Pregestación y embarazo *
Bech	1991	Acta Endocrinol. (Copenh)	85	Embarazo y posparto**
Gerstein	1993	Ann. Intern. Med.	40	Postparto
Alvarez-Marfany	1994	JCEM	28	2º y 3er trimestre; 3, 6, 9 y 12 meses posparto
González-Jiménez	1997	Ann. Ist. Super Sanita	15	1º y 3er trimestre; 3 meses posparto
Fernández-Soto	1997	Diabetes Care	20	Pregestación; 1º, 2º y 3er trimestre ;Posparto
Gallas	2002	European Journal of Endocrinology	82	Pregestación; 1º y 3er trimestre; Posparto
Triggiani	2004	Inmunopharmacol. Immunotoxicol.	15	Embarazo y 6 meses posparto
Vestgaard	2008	Acta Obstet Gynecol Scand	96	8, 14, 21, 27 y 33 semanas***

\* Proteinuria

\*\* Ac anticélula parietal, antimicrosomales y antiadrenales

\*\*\* Control glucémico y complicaciones maternas



Por tanto, hasta el momento, no existe ningún trabajo que partiendo del periodo preconcepcional, analice de forma conjunta el papel de los Ac TPO sobre el desarrollo de disfunción tiroidea y grado de control metabólico durante la gestación y posparto, valorando asimismo la frecuencia de complicaciones obstétricas y perinatales.

# Objetivos



## **OBJETIVOS**

- 1) Valoración de los Ac TPO durante el embarazo y posparto de las mujeres con diabetes mellitus pregestacional con objeto de:
  - a) Analizar la repercusión de la positividad de los Ac TPO sobre el control metabólico.
  - b) Estudiar la frecuencia de complicaciones maternas en función de la positividad de los Ac TPO.
  - c) Estudiar la frecuencia de complicaciones neonatales en función de la positividad de los Ac TPO.
  - d) Valorar la repercusión de la positividad de los Ac TPO sobre la función tiroidea durante el embarazo y posparto.
- 2) Identificar potenciales factores condicionantes para el desarrollo de disfunción tiroidea durante la gestación y posparto inmediato de mujeres con diabetes mellitus pregestacional.
- 3) Valorar la utilidad adicional de la determinación de los Ac TG como predictores de disfunción tiroidea durante la gestación y posparto de mujeres con diabetes mellitus pregestacional.

# Sujetos y métodos



# **SUJETOS Y MÉTODOS**

## **1) CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

### **1.1) Diseño del estudio**

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

### **1.2) Ámbito del estudio**

Las gestantes estudiadas son aquéllas que acudieron a la Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital Universitario La Paz de Madrid para control preconcepcional y/o de la gestación entre los años 1999-2008 remitidas desde la Unidad de Diabetes del propio Hospital, desde los Centros de Especialidades del Área Sanitaria 5 de Madrid y desde los Hospitales de la zona Norte de Madrid que no contaban con una consulta de Diabetes y Embarazo (Hospital Ramón y Cajal y Hospital Puerta de Hierro).

### **1.3) Periodo del estudio**

Se estudiaron a las gestantes que acudieron a la consulta desde Enero de 1999 hasta Diciembre de 2008.

### **1.4) Población de estudio**

Un total de 350 mujeres con diabetes mellitus pregestacional fueron remitidas a la Unidad de Diabetes y Embarazo, quedando reducido el grupo a 249 mujeres tras aplicar los siguientes criterios de inclusión.

### **1.5) Criterios de inclusión**

- Gestantes con diabetes mellitus pregestacional (tipo 1 ó 2)

- Determinación de Ac TPO en periodo preconcepcional o primer trimestre de gestación
- Ausencia de patología tiroidea pregestación
- No utilización concomitante de medicación inmunosupresora

#### 1.6) Variables clínicas estudiadas

- Antecedentes obstétricos
  - Paridad: numero de gestaciones
  - Abortos de repetición
  - Mortalidad perinatal
  - Malformaciones congénitas
  - Macrosomía: peso del recién nacido  $\geq 4$ kgs
  - Prematuridad: parto producido antes de las 37 semanas de gestación
- Edad de la paciente
- Tipo de diabetes (1 ó 2) determinada según clínica al diagnóstico (debut con cetoacidosis y/o importante clínica cardinal) y niveles de péptido C basal.
- Tiempo de evolución de la diabetes
- Edad al diagnóstico de la diabetes
- Tipo de diabetes según la clasificación de White (1978):
  - B: Mujeres cuya diabetes debutó después de los 20 años, la enfermedad ha durado menos de 10 años y no tienen vasculopatía.
  - C: Mujeres cuya diabetes debutó entre los 10 y los 19 años y no tienen vasculopatía.
  - D: Mujeres con enfermedad de 20 o más años de evolución o que debutó antes de los 10 años de edad ó con retinopatía no proliferativa
  - F: Retinopatía proliferativa
  - R: Nefropatía
  - FR: Retinopatía y nefropatía

- H: Cardiopatía isquémica
  - T: Necesidad de trasplante renal
- La retinopatía diabética se clasifica según la clasificación del ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research Group 1998) en :
    - Ausente
    - No proliferativa (leve , moderada ó grave)
    - Proliferativa

Para el análisis se consideró que la paciente presentaba retinopatía tanto si ésta era proliferativa como no proliferativa.

- La nefropatía diabética se clasifica en:
  - Ausente
  - Incipiente, definida por una excreción urinaria de albúmina comprendida entre 30 y 300 mg/g de creatinina
  - Establecida, definida por una excreción urinaria de albúmina > 300 mg/g de creatinina y/o alteración de la función renal (filtrado glomerular < 60 ml/min)

Para el análisis se consideró que la paciente presentaba nefropatía tanto si ésta era incipiente como establecida.

- Tratamiento de la diabetes: terapia intensiva mediante dosis múltiples de insulina (pauta bolo-basal) o mediante un dispositivo de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI).
- Presencia de otras enfermedades autoinmunes
  - Enfermedad celíaca
  - Anemia perniciosa definida por la presencia de anticuerpos antifactor intrínseco ó anticélula parietal
  - Enfermedad de Addison ó insuficiencia suprarrenal primaria de causa autoinmune
  - Artritis reumatoide
  - Síndrome antifosfolípido

- Seguimiento preconcepcional (sí/no)
- Índice de masa corporal pregestación (IMC)  

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$$
- Hipertensión arterial previa al embarazo actual definida por uso de fármacos antihipertensivos o tensión arterial sistólica > 130 mmHg ó tensión arterial diastólica > 80 mmHg en más de dos ocasiones no consecutivas.
- Ingesta de suplementos de yodo durante la gestación
- Datos de función tiroidea
  - TSH pregestación, primer, segundo , tercer trimestre y posparto inmediato ( periodo < 3 meses posparto)
  - T4 libre pregestación, primer, segundo , tercer trimestre y posparto inmediato ( periodo < 3 meses posparto)
  - Ac TPO y Ac TG pregestación, primer, segundo , tercer trimestre y posparto inmediato ( periodo < 3 meses posparto)
  - En los casos de hipertiroidismo (subclínico o franco) confirmados en segunda determinación y que persistían después del primer trimestre se solicitó TSI y T3.
- Control metabólico
  - HbA1c pregestación, primer, segundo y tercer trimestre de la gestación y posparto. Durante la gestación se realizaron determinaciones mensuales de HbA1c, realizándose para cada trimestre la media de las tres medidas.
  - Dosis de insulina/ kg de peso pregestación, primer, segundo y tercer trimestre de la gestación y posparto.
  - Hipoglucemias maternas graves durante el embarazo: aquellas que requieren ayuda de una tercera persona para su recuperación por cursar con alteración del nivel de conciencia.



- Complicaciones maternas del embarazo actual:
  - La hipertensión arterial gestacional se definió de acuerdo al “Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy” como tensión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg ó tensión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg después de la semana 20 de gestación, en dos determinaciones separadas entre sí al menos 6 horas, en una mujer con tensión arterial previa normal.
  - Preeclampsia definida como hipertensión arterial gestacional asociada a proteinuria  $\geq 300$  mg/24 horas.
  - Hidramnios detectado ecográficamente.
  - Infecciones tanto vaginales como urinarias (desde bacteriuria asintomática hasta pielonefritis).
  
- Datos del parto
  - Semana del parto
  - Parto pretérmino: aquél que se produce antes de las 37 semanas de gestación
  - Tipo de parto: vaginal, instrumental (fórceps o espátulas) o cesárea.
  - Sexo del hijo
  - Peso del hijo
  - Índice pondero-fetal, calculado como el cociente entre el peso del niño y el correspondiente para el percentil 50 del mismo sexo y edad gestacional, según las tablas de Battaglia y Lubchenco (1967).
  
- Complicaciones neonatales
  - Macrosomía: peso del recién nacido  $\geq 4$  kgs.
  - LGA: se define como aquel recién nacido cuyo peso está por encima del percentil 90, para su edad gestacional, según las tablas de Battaglia y Lubchenco (1967).

- CIR: se define como aquel recién nacido cuyo peso, para su edad gestacional, está por debajo del percentil 10 según las tablas de Battaglia y Lubchenco (1967).
- Hipocalcemia neonatal: calcio plasmático total < 8 mg/dL en recién nacidos a término y < 7 mg/dL en recién nacidos pretérmino (Narbona López 2008).
- Síndrome de distress respiratorio, se produce en fetos prematuros (< 35 semanas de gestación) por déficit de surfactante pulmonar y se manifiesta como taquipnea y dificultad respiratoria progresiva que precisa oxigenoterapia (González Armengod 2006).
- Malformaciones congénitas clasificadas según dos criterios: la localización anatómica (cardíaca, genitourinaria, sistema nervioso, esquelética, gastrointestinal, cardiomiopatía hipertrófica, varias localizaciones, arteria umbilical, externas ó hidrops) y la gravedad (leves o graves). (Clasificación EUROCAT; Lechat 1993).

Para el análisis, dada la baja prevalencia de malformaciones, se consideraron únicamente dos categorías (presencia o ausencia de malformaciones, independientemente del grado y localización de las mismas).

- Hipoglucemia neonatal: glucemia plasmática < 40 mg/dL (Baker 1997).
- Policitemia neonatal: se define por un hematocrito superior al 65% y/o una hemoglobina superior a 22 g/dl en una muestra de sangre venosa, obtenida al menos 2 horas tras el parto (Werner 1995).
- Hiperbilirrubinemia neonatal: se define como cifra de bilirrubina plasmática > 15 mg/dL (Rodríguez Miguélez 2008).
- Sepsis neonatal: síndrome clínico caracterizado por la presencia de los signos sistémicos de infección, acompañados de bacteriemia, que aparece durante el primer mes de vida (Fernández Colomer 2008).
- Trauma obstétrico (distocia de hombro, cefalohematoma...).

- Exitus fetal: se define cuando se superan las 22 semanas de gestación ó el feto pesa más de 500 gramos (Boulot 2003).

- Lactancia materna

#### 1.7) Determinaciones de laboratorio

Se registraron los resultados analíticos de función tiroidea (TSH, T4 libre, Ac TPO y Ac TG), así como control metabólico (HbA1c) antes de la gestación, en el caso de que la paciente estuviera bajo control preconcepcional, en las distintas etapas de la gestación (primer, segundo y tercer trimestre) y en el posparto inmediato (entre 40 y 100 días tras el parto) siguiendo el protocolo establecido en el Hospital para seguimiento de mujeres con diabetes mellitus pregestacional.

Se consideró HbA1c basal a la primera HbA1c que se obtuvo al inicio del seguimiento de la paciente pudiendo tratarse, según los casos, de HbA1c pregestación ó del primer trimestre.

Las muestras fueron procesadas siguiendo el procedimiento habitual.

## 2. ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS SANGUÍNEAS

Para el análisis de las muestras se utilizaron los siguientes preparados comerciales:

- Para la determinación de TSH se utilizó el análisis de quimioinmunoluminiscencia “ECLIA” (electrochemiluminescence immunoassay) en los inmunoanalizadores Elecsys E170 y cobas e 601; con una sensibilidad analítica de 0,005 mcU/mL y un coeficiente de variación (CV) intra-ensayo entre 1,1 y 3,0% e inter-ensayo entre 3,2 y 7,2%. Intervalo de medición entre 0,005 y 100 mcU/mL. Valores de referencia para sujetos eutiroideos entre 0,27 y 4,2 mcU/mL que corresponden a los percentiles 2,5 y 97,5.

- Para la determinación de T4 libre se utilizó el análisis de quimioinmunoluminiscencia “ECLIA” (electrochemiluminescence immunoassay) en los inmunoanalizadores Elecsys E170 y cobas e 601; con una sensibilidad analítica de 0,023 ng/dL y un coeficiente de variación (CV) intra-ensayo entre 1,4 y 2,0% e inter-ensayo entre 2,6 y 4,8%. Intervalo de medición entre 0,023 y 7,77 ng/dL. Valores de referencia para sujetos eutiroideos entre 0,93 y 1,7 ng/dL que corresponden a los percentiles 2,5 y 97,5.
  
- Para la determinación de T3 total se utilizó el análisis de quimioinmunoluminiscencia “ECLIA” (electrochemiluminescence immunoassay) en los inmunoanalizadores Elecsys E170 y cobas e 601; con una sensibilidad analítica de 0,195 ng/mL y un coeficiente de variación (CV) intra-ensayo entre 1,3 y 3,1% e inter-ensayo entre 3,4 y 4,5%. Intervalo de medición entre 0,195 y 6,51 ng/mL. Valores de referencia para sujetos eutiroideos entre 0,8 y 2,0 ng/mL que corresponden a los percentiles 2,5 y 97,5
  
- Para la determinación de los anticuerpos antitiroperoxidasa se utilizó el análisis de quimioinmunoluminiscencia “ECLIA” (electrochemiluminescence immunoassay) en los inmunoanalizadores Elecsys E170 y cobas e 601; con una sensibilidad analítica de 5 UI/mL y un coeficiente de variación (CV) intra-ensayo entre 2,6 y 6,3% e inter-ensayo entre 4,2 y 9,5%. Intervalo de medición entre 5 y 600 UI/mL considerándose positivos los valores superiores a 60 UI/mL.
  
- Para la determinación de los anticuerpos antitiroglobulina se utilizó el análisis de quimioinmunoluminiscencia “ECLIA” (electrochemiluminescence immunoassay) en los inmunoanalizadores Elecsys E170 y cobas e 601 con una sensibilidad analítica de 10 UI/mL y un coeficiente de variación (CV) intra-ensayo entre 1,3 y 4,9 e inter-ensayo entre 2,1 y 6,3. Intervalo

de medición entre 10 y 4000 UI/mL considerándose positivos los valores superiores a 60 UI/mL.

- Para la determinación de los anticuerpos TSI se utilizó la técnica del radioinmunoensayo (RIA) con una sensibilidad analítica de 2,4 UI/L y un coeficiente de variación (CV) intra-ensayo entre 5,1 y 7,2% e inter-ensayo entre 10,2 y 13,2%. Intervalo de medición entre 2,4 y 100 UI/L considerándose positivos los valores superiores a 10 UI/L.
- Para la determinación de HbA1c se utilizó la cromatografía líquida de alta precisión calibrada por el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial-aligned method) (Variant II HPLC analyzer; BioRad, Richmond, VA) con un intervalo de referencia entre 4 y 6%. El coeficiente de variación (CV) intra e interensayo estaba comprendido entre 5,3 y 9,6% y entre 2,1 y 2%, respectivamente.

Para la evaluación de la función tiroidea se consideraron las siguientes posibilidades según los valores generales del laboratorio:

- Hipotiroidismo primario franco : TSH > 4,20 mcU/mL y T4 libre < 0,93 ng/dL
- Hipotiroidismo primario subclínico: TSH > 4,20 mcU/mL y T4 libre entre 0,93-1,7 ng/dL
- Normalidad: TSH entre 0,27- 4,20 mcU/mL y T4 libre entre 0,93-1,7 ng/dL
- Hipertiroidismo primario franco: TSH < 0,27 mcU/mL y T4 libre > 1,7 ng/dL
- Hipertiroidismo primario subclínico: TSH < 0,27 mcU/mL y T4 libre entre 0,93-1,7 ng/dL

Los valores de referencia del laboratorio se refieren a población general y no son específicos de población gestante.

### 3. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para la recogida y análisis de los datos se utilizó el programa SPSS-11 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences).

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y las cualitativas como frecuencias y porcentajes.

Para la comparación de variables cualitativas entre distintos grupos se utilizó el Test de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher; y para variables cuantitativas la t de student o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney según aplicabilidad.

Se utilizó como técnica de análisis multivariante la regresión logística para la estimación de *odds ratio* (OR), ajustada por aquellas variables con significación en el análisis univariante.

En las variables cualitativas con más de dos categorías se han utilizado los residuos tipificados corregidos de Haberman para determinar entre qué categorías existía relación, en caso de obtener significación estadística en el test de Chi-cuadrado. Los residuos tipificados corregidos se distribuyen normalmente con media cero y desviación típica uno. Para un nivel de confianza de 0,95 se consideran estadísticamente significativos aquellos cuyo valor sea mayor que 1.96 ó menor que -1.96. El signo del residuo sirve para conocer la dirección de la relación entre las categorías de las variables implicadas.

En el caso de las variables continuas se calculó la curva ROC para obtener el punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico, considerado como aquél con mayor área bajo la curva (punto con mayor sensibilidad y especificidad).

La concordancia entre dos variables cualitativas se estableció determinando el coeficiente Kappa que valora el grado de acuerdo según la clasificación de Landis y Koch (Landis 1977).

# Resultados



# **RESULTADOS**

## DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

### 1) VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LOS AC TPO DURANTE EL EMBARAZO Y POSPARTO DE LAS MUJERES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL

- 1.1) Repercusión de la positividad de los Ac TPO sobre el control metabólico durante la gestación.
- 1.2) Repercusión de la positividad de los Ac TPO sobre la frecuencia de complicaciones maternas.
- 1.3) Repercusión de la positividad de los Ac TPO sobre la frecuencia de complicaciones neonatales.
- 1.4) Alteraciones de la función tiroidea a lo largo de la gestación y posparto inmediato en función de la positividad de los Ac TPO.

### 2) FACTORES CONDICIONANTES PARA EL DESARROLLO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA DURANTE LA GESTACIÓN Y POSPARTO INMEDIATO DE LAS MUJERES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL

### 3) PAPEL DE LOS AC ANTITIROGLOBULINA COMO PREDICTORES DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN Y POSPARTO INMEDIATO DE LAS MUJERES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL



## **DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA**

Un total de 350 mujeres acudieron a la Consulta de Diabetes y Embarazo durante el periodo analizado (Enero 1999 - Diciembre 2008); 300 con diabetes mellitus tipo 1 y 50 con diabetes mellitus tipo 2. Tras aplicar los criterios de exclusión 101 mujeres fueron desestimadas para el estudio: 75 por presentar patología tiroidea previa (62 hipotiroidismo primario, 10 hipertiroidismo primario, 1 hipotiroidismo posquirúrgico por carcinoma diferenciado de tiroides y 2 con antecedente de disfunción tiroidea posparto) y 26 por no disponer de determinación de Ac TPO ni en el periodo preconcepcional ni en el primer trimestre del embarazo.

Por tanto el análisis estadístico se realizó sobre 249 mujeres con las características epidemiológicas expresadas en la Tabla 1.

Respecto a la autoinmunidad tiroidea, 48 mujeres presentaban Ac TPO positivos durante el periodo preconcepcional y/o en el primer trimestre de la gestación (19,3% de la población estudiada).

Dado el diferente comportamiento en cuanto a la autoinmunidad de las pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2, los resultados obtenidos del análisis de los datos se mostrarán por separado, apareciendo en primer lugar los referidos al grupo con DM tipo 1 y seguidamente los referidos al grupo con DM tipo 2.

En los gráficos 1 y 2 se puede ver la frecuencia de Ac TPO positivos según el tipo de diabetes. El porcentaje de mujeres con Ac TPO positivos en cada trimestre del embarazo, así como la evolución de los títulos de Ac TPO a lo largo de la gestación aparecen reflejados en los gráficos 3 y 4 para la diabetes tipo 1 y en los gráficos 5 y 6 para la diabetes tipo 2.

La media de TSH y T4 libre en los distintos trimestres de la gestación y posparto de las mujeres con DM tipo 1 puede verse en el gráfico 7 y la de las mujeres con DM tipo 2 en el gráfico 8.

Tabla 1

Características epidemiológicas de la población de estudio

VARIABLES ANALIZADAS	n	
Edad media (años)		32,4 ± 4,2
Tipo de diabetes (%)		
- DM tipo 1	217	87,1
- DM tipo 2	32	12,9
Tiempo de evolución de la diabetes (años)		12,1 ± 7,6
Edad al diagnóstico (años)		20,3 ± 8,4
Clase de White (%)		
- B	105	42,2
- C	82	32,9
- D	55	22,1
- F	0	0
- R	6	2,4
- FR	1	0,4
Retinopatía diabética (%)		
- No	206	82,7
- No proliferativa	34	13,7
- Proliferativa	9	3,6
Nefropatía diabética (%)		
- No	239	96
- Incipiente	9	3,6
- Establecida	1	0,4
ISCI (%)	7	3,5
Otras enfermedades autoinmunes (%)		
- Ninguna	244	98
- Enfermedad celiaca	1	0,4
- Artritis reumatoide	1	0,4
- Síndrome antifosfolípido	3	1,2
Índice de masa corporal pregestación (Kg/m <sup>2</sup> )		24,4 ± 4,0
HTA previa al embarazo (%)	24	9,6
Primíparas (%)	103	41,4
Abortos de repetición (%)	3	1,2
Antecedentes de mortalidad perinatal (%)	6	2,4
Antecedentes de malformaciones (%)	10	4,0
Antecedentes de prematuridad (%)	1	0,4
Antecedentes de macrosomía (%)	32	12,9
Control preconcepcional (%)	132	53,0

Gráfico 1

Ac TPO positivos en pregestación o primer trimestre en DM tipo 1

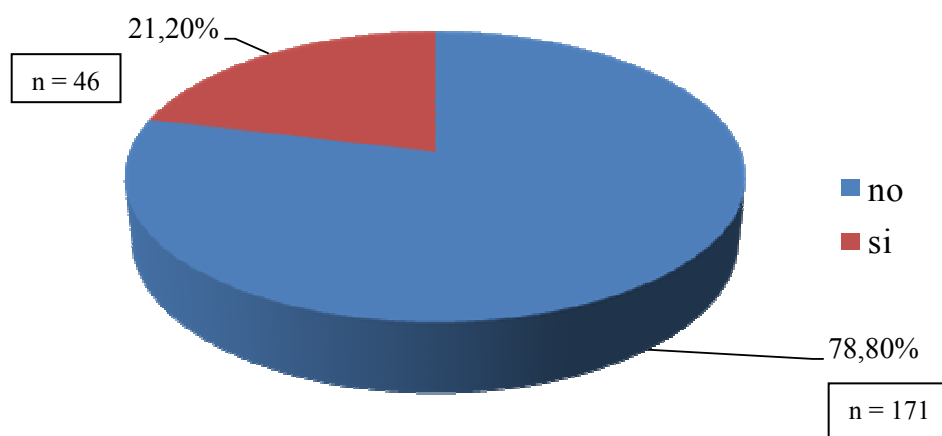


Gráfico 2

Ac TPO positivos en pregestación o primer trimestre en DM tipo 2

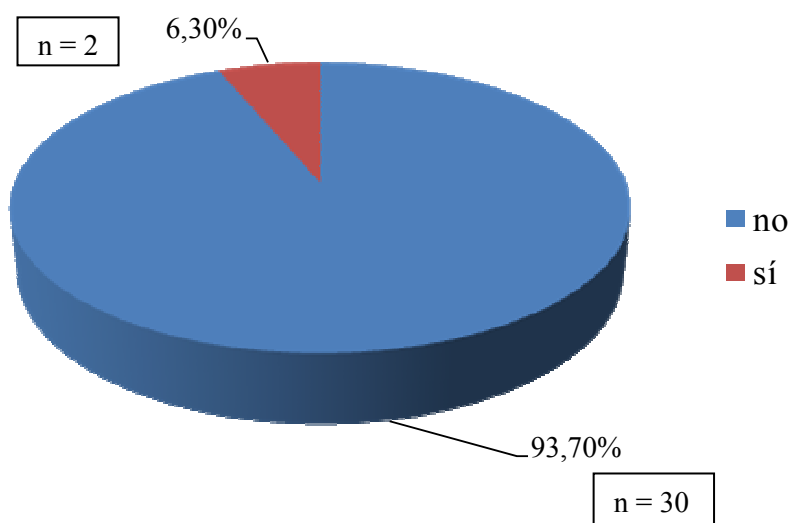


Gráfico 3

Porcentaje de mujeres con DM tipo 1 y Ac TPO positivos en cada trimestre de la gestación y posparto inmediato.

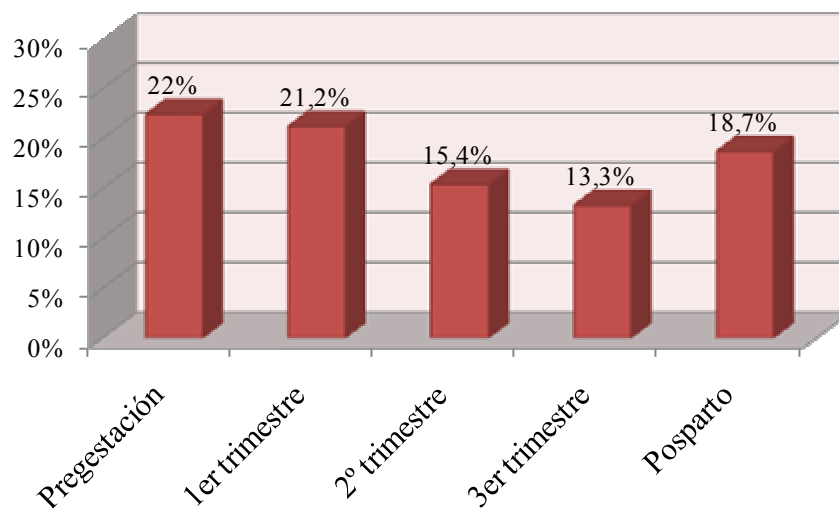


Gráfico 4

Media de los títulos de Ac TPO positivos en cada trimestre de la gestación y posparto inmediato en mujeres con DM tipo 1

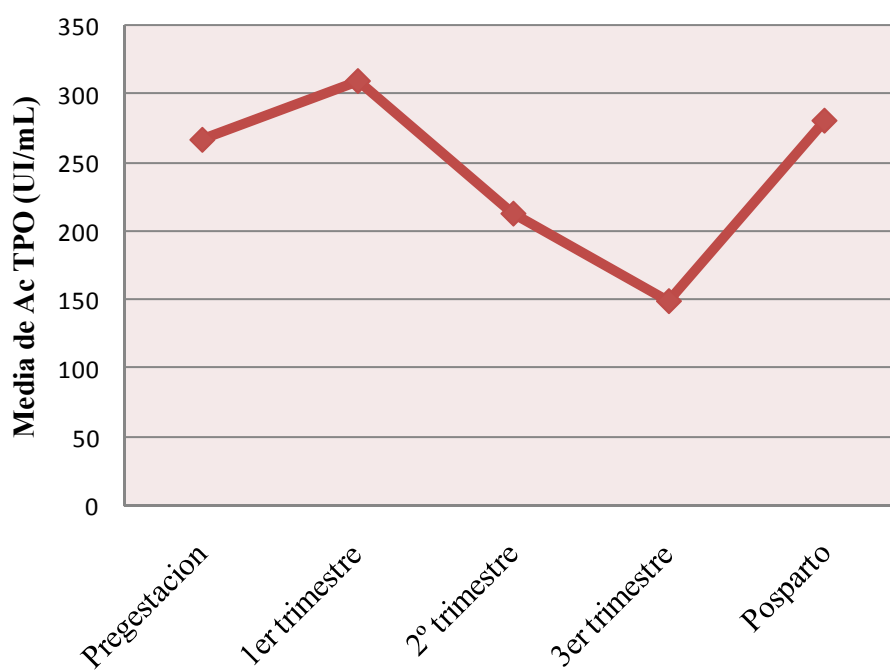


Gráfico 5

Porcentaje de mujeres con DM tipo 2 y Ac TPO positivos en cada trimestre de la gestación y posparto inmediato

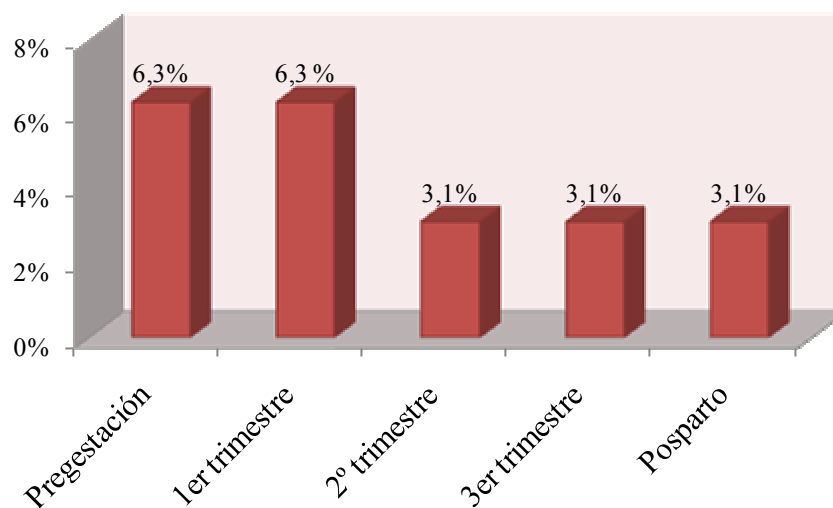
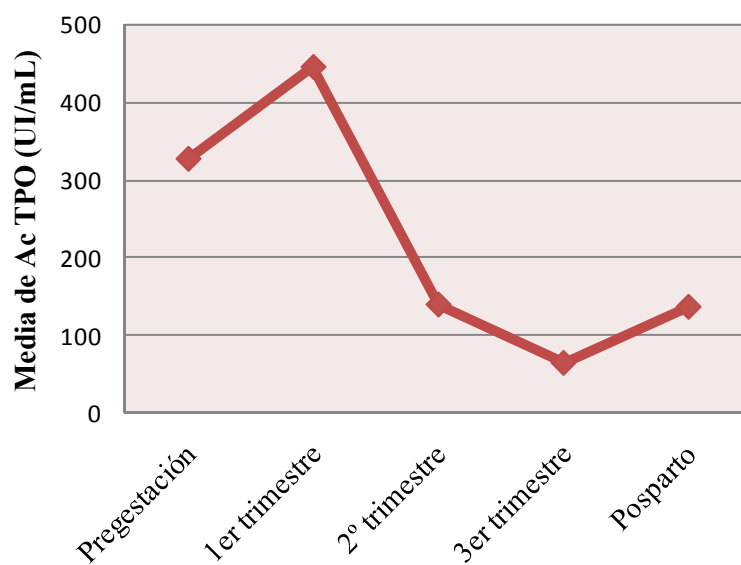


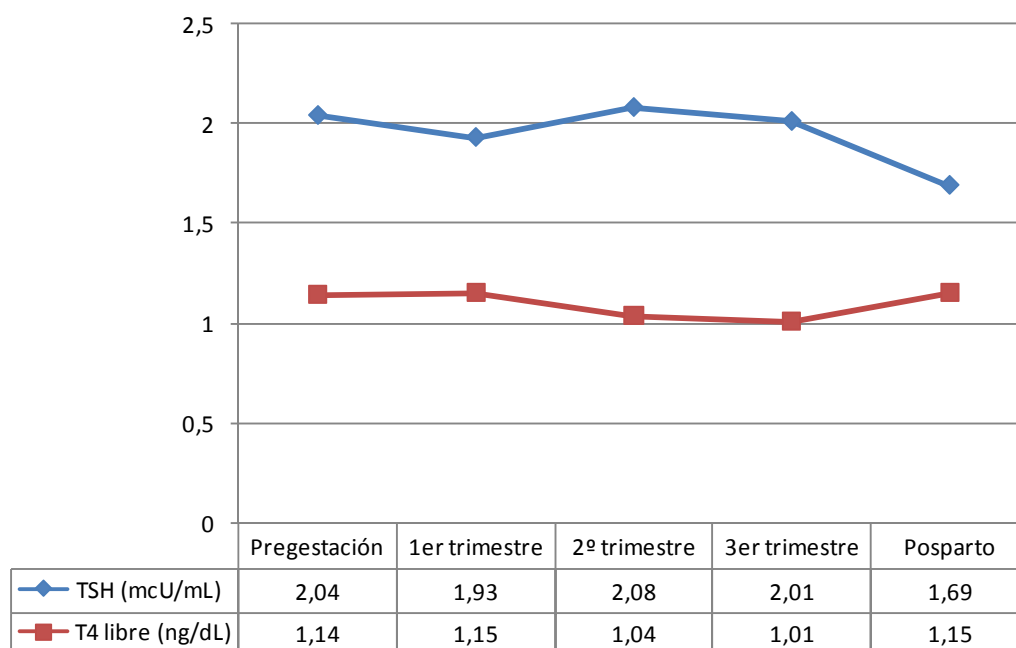
Gráfico 6

Media de los títulos de Ac TPO positivos en cada trimestre de la gestación y posparto inmediato en mujeres con DM tipo 2



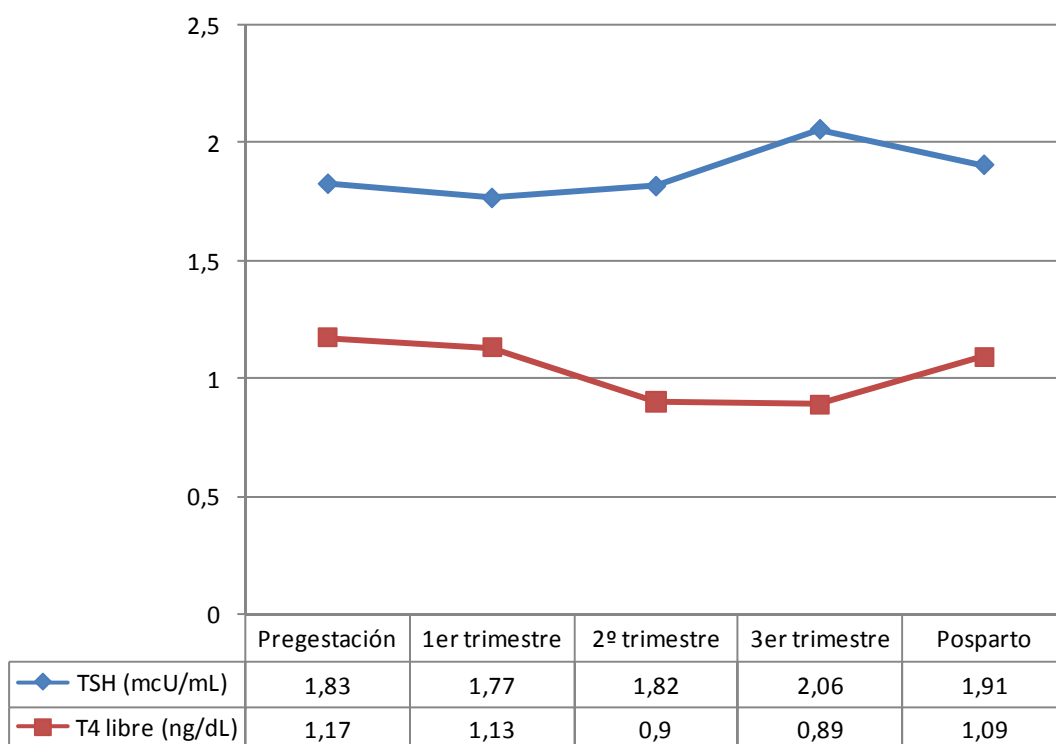
### Gráfico 7

Media de TSH y T4 libre a lo largo de la gestación y posparto inmediato del grupo de mujeres con DM tipo 1



### Gráfico 8

Media de TSH y T4 libre a lo largo de la gestación y posparto inmediato del grupo de mujeres con DM tipo 2



Las características basales de las mujeres con DM tipo 1 y Ac TPO positivos en pregestación o primer trimestre no presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las mujeres con Ac TPO negativos salvo en la paridad ya que las pacientes con autoinmunidad tiroidea negativa presentan con mayor frecuencia una o más gestaciones previas (Tabla 2).

**Tabla 2**

Características basales de las pacientes con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO

Variables analizadas	Todas las mujeres	TPO +	TPO -	p
N	217	46	171	–
Edad (años)	32,1 ± 4,0	32,2 ± 4,2	32,1 ± 4,0	0,859
IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 ± 3,0	23,2 ± 2,7	23,7 ± 3,0	0,382
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	13,1 ± 7,5	12,0 ± 7,5	13,3 ± 7,4	0,276
Edad al diagnóstico de la diabetes (años)	19,0 ± 7,9	20,2 ± 8,1	18,7 ± 7,8	0,260
Retinopatía diabética (%)	19,4	13	21,1	0,222
Nefropatía diabética (%)	4,1	6,5	3,5	0,404
Hipertensión arterial (%)	7,4	4,3	8,2	0,532
ISCI (%)	3,9	2,6	4,3	0,999
HbA1c basal (%)	6,9 ± 1,1	7,2 ± 1,5	6,9 ± 1,0	0,161
Otras enfermedades autoinmunes (%)	1,8	4,3	1,2	0,198
Una o más gestaciones previas (%)	57,1	43,5	60,8	<b>0,035</b>
Antecedentes de abortos de repetición (%)	0,5	0	0,6	0,999
Antecedentes de mortalidad perinatal (%)	1,4	4,3	0,6	0,114
Antecedentes de malformaciones (%)	3,2	6,5	2,3	0,166
Uso de suplementos con yodo (%)	15,7	15,2	15,8	0,925

Las características basales de las mujeres con DM tipo 2 y Ac TPO positivos en pregestación o primer trimestre no presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las mujeres con Ac TPO negativos como puede verse en la tabla 3.

Tabla 3

Características basales de las pacientes con DM tipo 2 en función de la presencia de Ac TPO

Variables analizadas	Todas las mujeres	TPO +	TPO -	p
N	32	2	30	–
Edad (años)	34,5 ± 5	33,5 ± 2,1	34,6 ± 4,6	0,584
IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	29,8 ± 5,7	23 ± 4,3	30,3 ± 5,6	0,062
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	5,7 ± 4,8	12 ± 5,7	5,2 ± 4,5	0,085
Edad al diagnóstico de la diabetes (años)	28,9 ± 6,5	22 ± 8,5	29,3 ± 6,3	0,160
Retinopatía diabética (%)	3,1	50	0	0,062
Nefropatía diabética (%)	3,1	0	3,3	0,999
Hipertensión arterial (%)	25	0	26,7	0,999
ISCI (%)	0	–	–	–
HbA1c basal (%)	6,2 ± 0,9	5,9 ± 0,4	6,2 ± 0,9	0,561
Otras enfermedades autoinmunes (%)	3,1	0	3,3	0,999
Una o más gestaciones previas (%)	68,8	100	66,7	0,999
Antecedentes de abortos de repetición (%)	6,3	0	6,7	0,999
Antecedentes de mortalidad perinatal (%)	9,4	0	10	0,999
Antecedentes de malformaciones (%)	9,4	0	10	0,999
Uso de suplementos con yodo (%)	28,1	0	30	0,999



# **1 - VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LOS AC TPO DURANTE EL EMBARAZO Y POSPARTO DE LAS MUJERES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL**

## **1.1 REPERCUSIÓN DE LA POSITIVIDAD DE LOS AC TPO SOBRE EL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA GESTACIÓN**

En las mujeres con DM tipo 1 el control metabólico no se modificó por la presencia de Ac TPO positivos.

La media de HbA1c a lo largo de la gestación y en el posparto inmediato en las mujeres con Ac TPO positivos no presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto a aquellas con autoinmunidad tiroidea negativa (Tabla 4; Gráfico 9).

Asimismo tampoco se objetivaron diferencias en cuanto a la dosis de insulina por kilogramo de peso a lo largo de gestación y posparto (Gráfico 10).

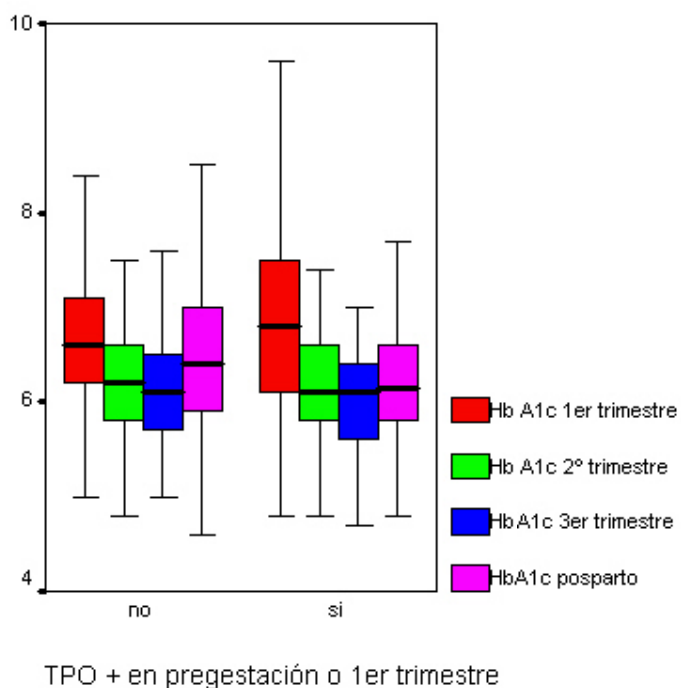
La frecuencia de hipoglucemias severas fue superior en las pacientes con Ac TPO positivos pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,341$ ) (Gráfico 11).

Tabla 4. Media de HbA1c (%) en las mujeres con DM tipo 1

Periodo	TPO +	TPO -	p (significación)
1er trimestre	7,0 ± 1,3	6,7 ± 1	0,228
2º trimestre	6,1 ± 0,6	6,2 ± 0,6	0,604
3er trimestre	6,0 ± 0,6	6,1 ± 0,6	0,135
Posparto	6,3 ± 0,9	6,5 ± 0,9	0,302

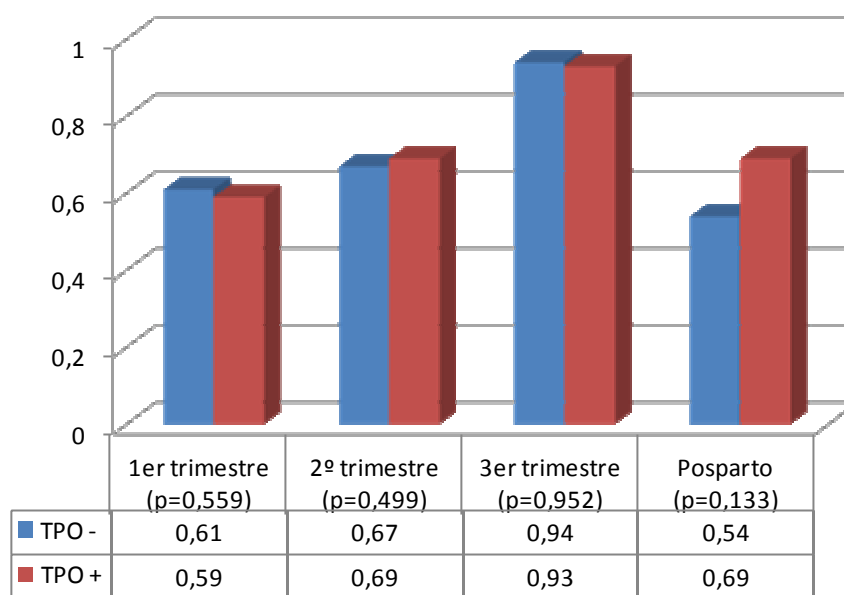
**Gráfico 9**

Evolución de la HbA1c (%) a lo largo de la gestación y posparto en las mujeres con DM tipo 1



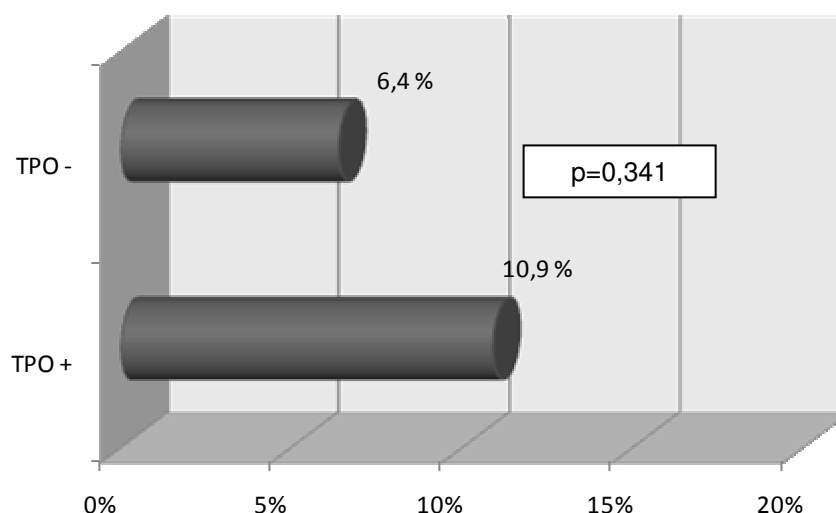
**Gráfico 10**

Dosis media de insulina por kg de peso (UI/kg) en las mujeres con DM tipo 1



**Gráfico 11**

Frecuencia de hipoglucemias severas durante la gestación de las mujeres con DM tipo 1



En las mujeres con DM tipo 2 el control metabólico tampoco se modificó por la presencia de Ac TPO positivos. La media de HbA1c a lo largo de la gestación y en el posparto inmediato en las mujeres con Ac TPO positivos no presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto a aquellas con autoinmunidad tiroidea negativa (Tabla 5; Gráfico 12).

Asimismo, tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la dosis de insulina por kilogramo de peso a lo largo de gestación y posparto (Gráfico 13).

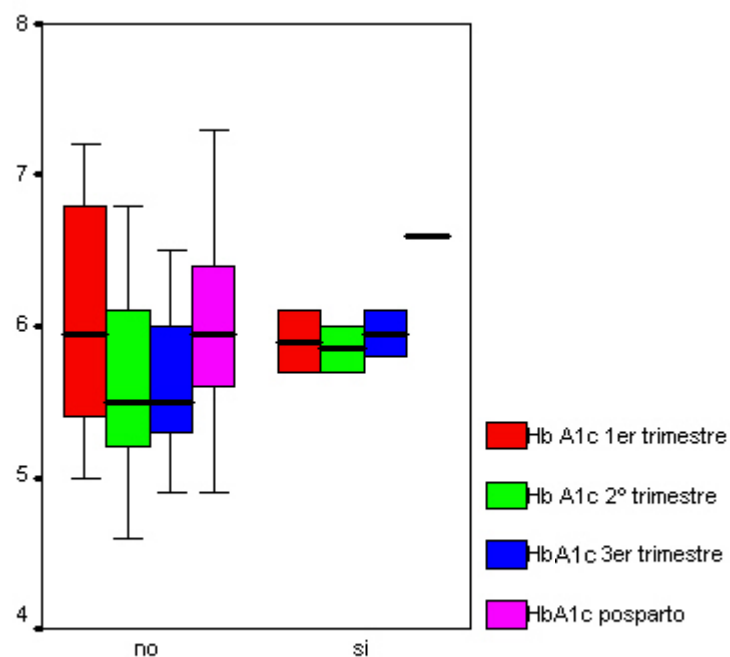
Ninguna de las mujeres con DM tipo 2 pregestacional presentaron episodios de hipoglucemia severa.

**Tabla 5.** Media de HbA1c (%) en las mujeres con DM tipo 2

Periodo	TPO +	TPO -	p (significación)
1er trimestre	5,9 ± 0,3	6,2 ± 0,9	0,929
2º trimestre	5,9 ± 0,2	5,7 ± 0,6	0,435
3er trimestre	6,0 ± 0,2	5,7 ± 0,6	0,293
Posparto	6,6 ± 0,0	6,1 ± 0,7	0,338

Gráfico 12

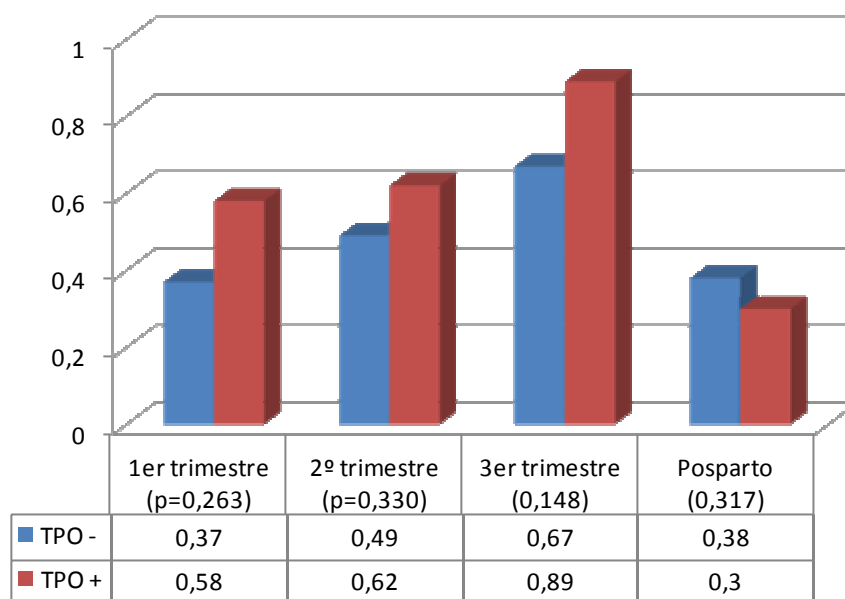
Evolución de la HbA1c (%) a lo largo de la gestación y posparto de las mujeres con DM tipo 2



TPO + en pregestación o 1er trimestre

Gráfico 13

Dosis media de insulina por kg de peso (UI/kg) en las mujeres con DM tipo 2



## 1.2 REPERCUSIÓN DE LA POSITIVIDAD DE LOS AC TPO SOBRE LA FRECUENCIA DE COMPLICACIONES MATERNAS

Las mujeres con DM tipo 1 y Ac TPO positivos no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellas que tenían Ac TPO negativos en cuanto a la ganancia ponderal durante el embarazo, ( $12,9 \pm 4,0$  kgs frente a  $13,7 \pm 4,3$  kgs,  $p = 0,290$ ) como puede verse en el gráfico 14.

Las infecciones durante la gestación fueron más frecuentes en el grupo con Ac TPO negativos, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p = 0,081$ ). La frecuencia del resto de complicaciones obstétricas analizadas (HTA, preeclampsia e hidramnios) fue similar en ambos grupos (Gráfico 15).

La frecuencia de parto pretérmino y de cesárea no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Gráficos 16 y 17).

### Gráfico 14

Ganancia ponderal media (kgs) durante el embarazo de las mujeres con DM tipo 1

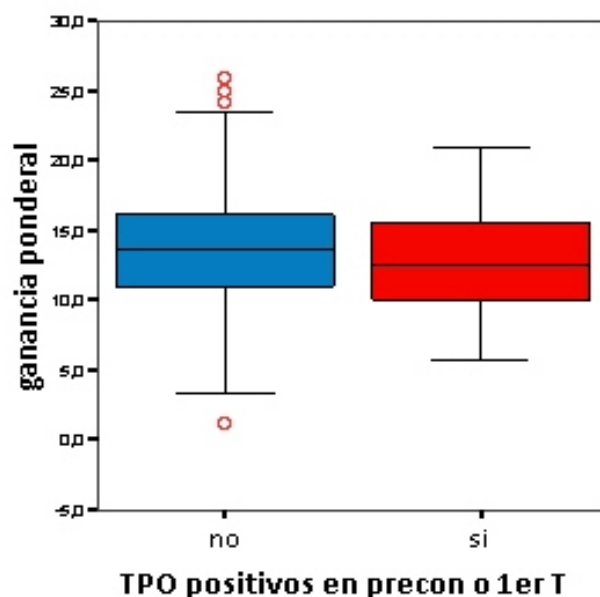


Gráfico 15

Frecuencia de complicaciones obstétricas durante la gestación de las mujeres con DM tipo1

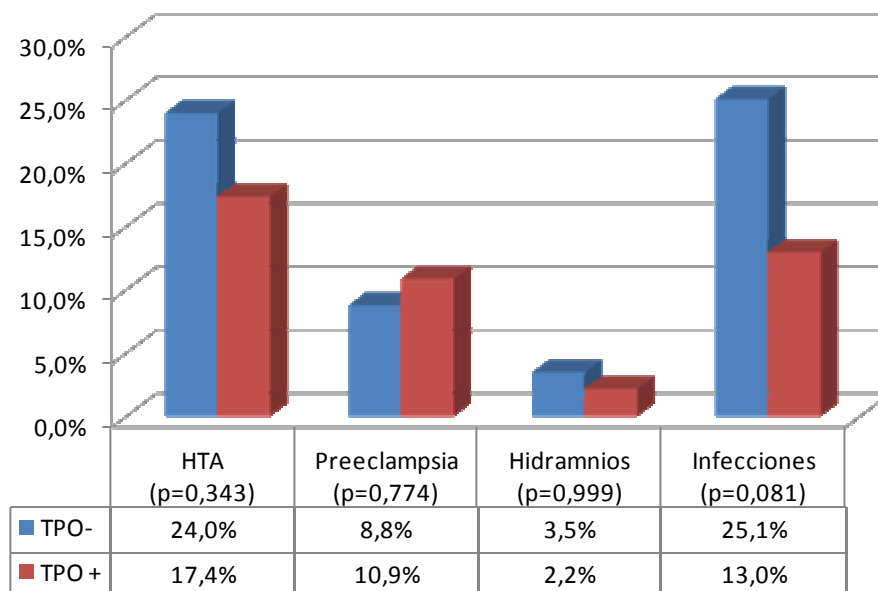


Gráfico 16

Frecuencia de cesárea en las mujeres con DM tipo1

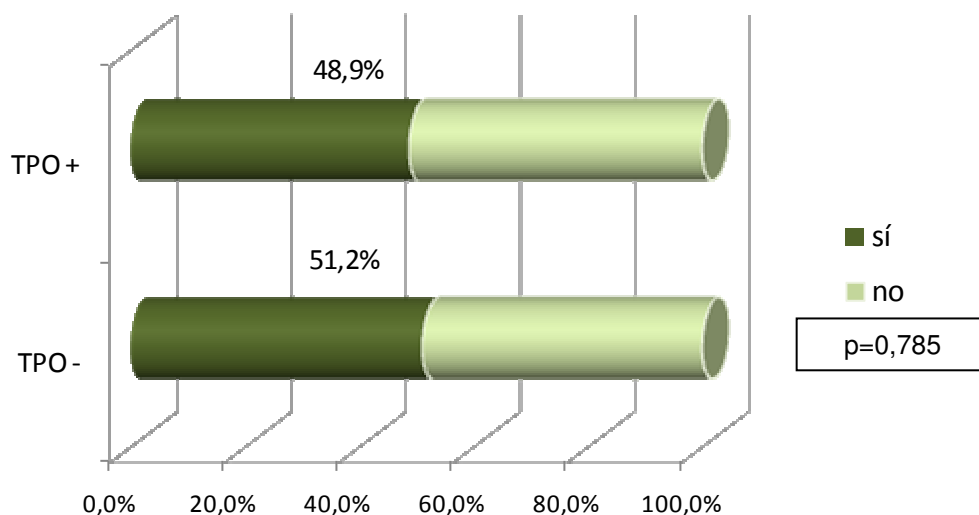
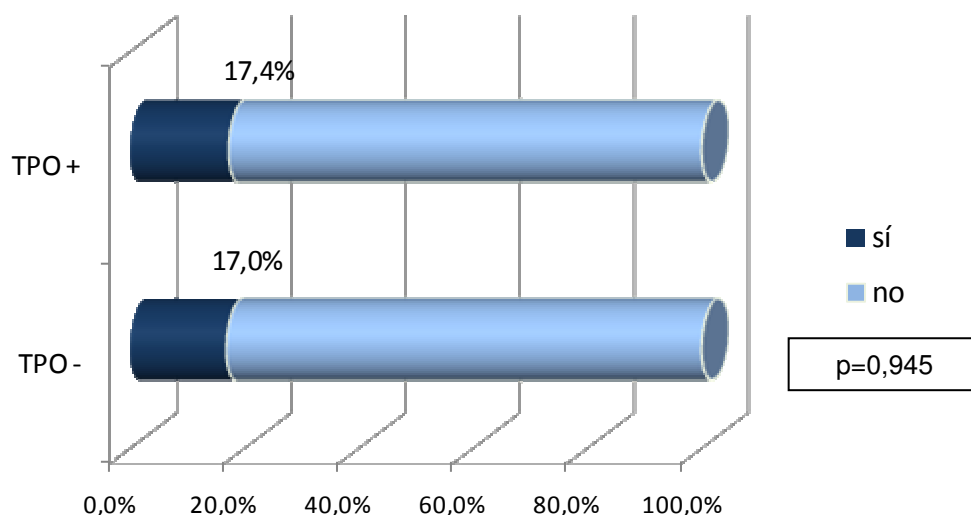


Gráfico 17

Frecuencia de parto pretérmino en las mujeres con DM tipo 1



Las mujeres con DM tipo 2 y Ac TPO positivos no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellas que tenían Ac TPO negativos en cuanto a la ganancia ponderal durante el embarazo, ( $11,2 \pm 1,4$  kgs frente a  $9,1 \pm 5,9$  kgs,  $p=0,350$ ) como puede verse en el gráfico 18.

Las dos mujeres con DM tipo 2 y Ac TPO positivos no presentaron ninguna de las complicaciones obstétricas analizadas (HTA, preeclampsia, hidramnios, infecciones y cesárea), no obstante la diferente frecuencia de las mismas en ambos grupos no alcanzó la significación estadística (Gráficos 19 y 20).

Los partos de las dos mujeres con Ac TPO positivos fueron a término, por lo que la tasa de prematuridad en este grupo fue del 0% frente al 23,3% en el grupo con autoinmunidad tiroidea negativa, sin alcanzar esta diferencia la significación estadística ( $p=0,999$ ).

Gráfico 18

Ganancia ponderal media (kgs) durante el embarazo de las mujeres con DM tipo 2

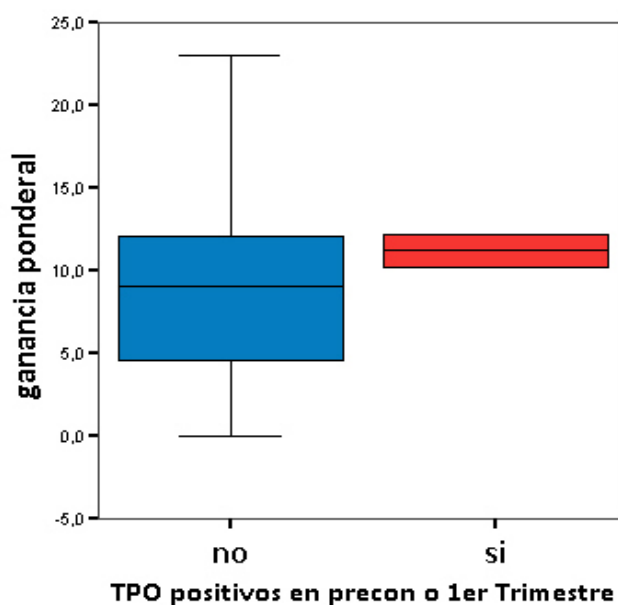


Gráfico 19

Frecuencia de complicaciones obstétricas durante la gestación de las mujeres con DM tipo 2

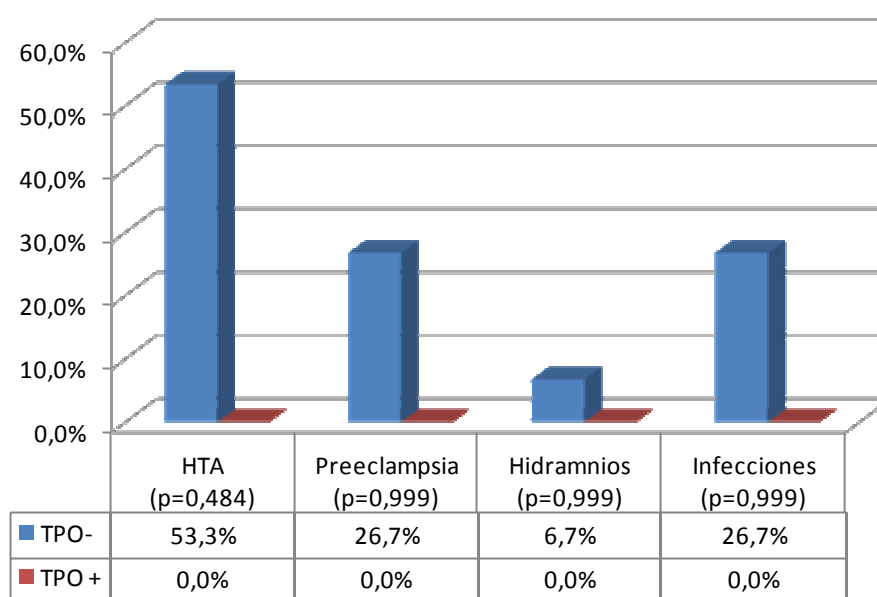
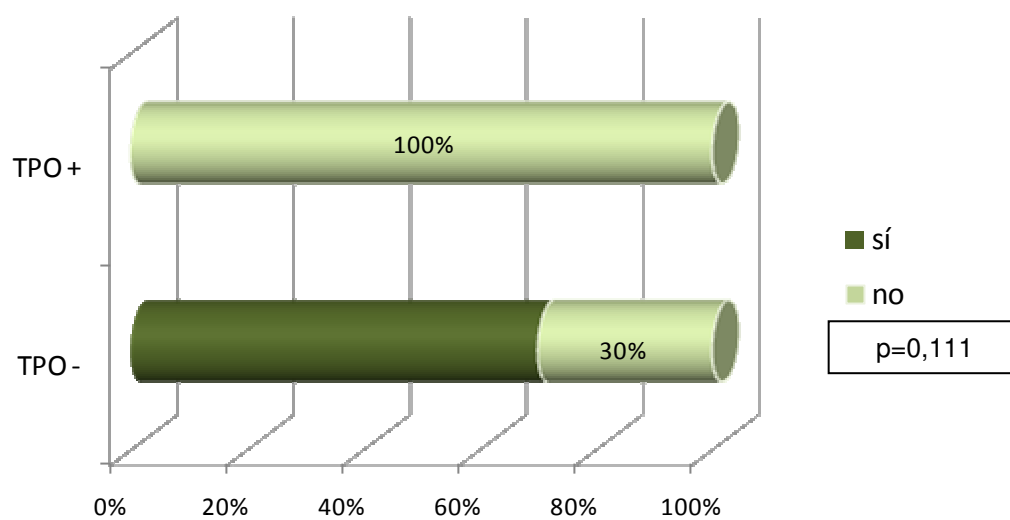




Gráfico 20

Frecuencia de cesárea en las mujeres con DM tipo 2



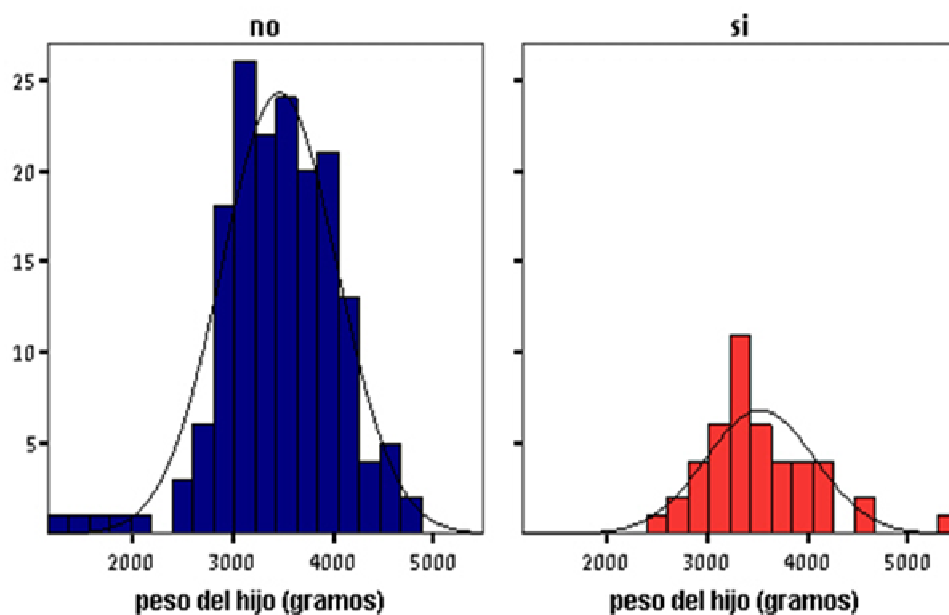
### 1.3 REPERCUSIÓN DE LA POSITIVIDAD DE LOS AC TPO SOBRE LA FRECUENCIA DE COMPLICACIONES NEONATALES

La media del peso de los hijos de las mujeres con DM tipo 1 y Ac TPO negativos no presentó diferencias estadísticamente significativas, respecto a la media del peso de los hijos de las mujeres con Ac TPO positivos (Gráfico 21). Tampoco se objetivaron diferencias en cuanto al índice pondero-fetal (Gráfico 22).

La frecuencia de alteraciones de la biometría fetal (LGA, macrosomía y CIR), así como de trauma obstétrico como complicación potencialmente derivada de la presencia de macrosomía, no presentaron diferencias estadísticamente significativas en los grupos analizados (Tabla 6).

Gráfico 21

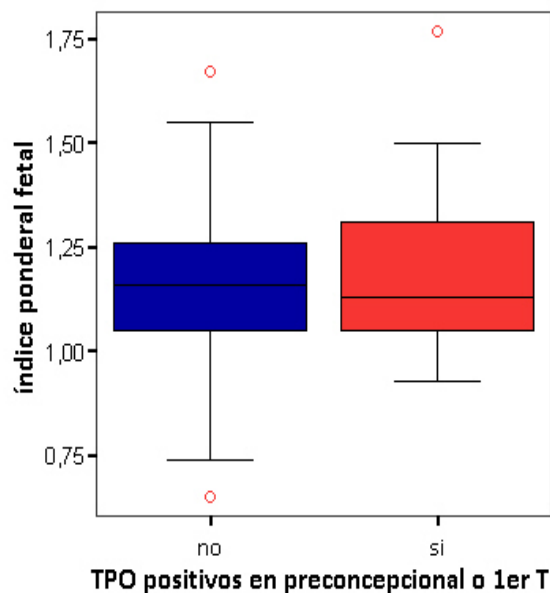
Distribución de los pesos de los hijos de mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO positivos (no/sí)



TPO positivos		n	Media	Desviación típica	p
peso del hijo (gramos)	no	169	3468,4	574,3	,515
	si	45	3530,7	545,4	

### Gráfico 22

Media del índice pondero-fetal de los hijos de mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO positivos



TPO positivos		n	Media	Desviación típica	p
índice ponderal fetal	no	169	1,16	,16	,518
	si	45	1,18	,18	

### Tabla 6

Alteraciones biométricas y complicaciones derivadas de las mismas de los recién nacidos de mujeres con DM tipo 1

Biometría fetal y complicaciones	TPO -	TPO +	p
Macrosomía	17,8%	20,0%	0,728
LGA	45,6%	44,4%	0,894
CIR	0,6%	0%	0,999
Trauma obstétrico	4,7%	2,2%	0,688

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de complicaciones neonatales en los dos grupos analizados (Gráfico 23, Tabla 7).

La frecuencia de malformaciones de los hijos de madres con DM tipo 1 según la localización de las mismas y según la gravedad puede verse en los gráficos 24 y 25 respectivamente.

Para analizar las diferencias en cuanto a la frecuencia de malformaciones (dada la escasa incidencia), las leves y graves se incluyeron en un sólo grupo, no detectándose diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia de Ac TPO positivos (Gráfico 26).

Gráfico 23

Frecuencia de complicaciones neonatales en las mujeres con DM tipo 1

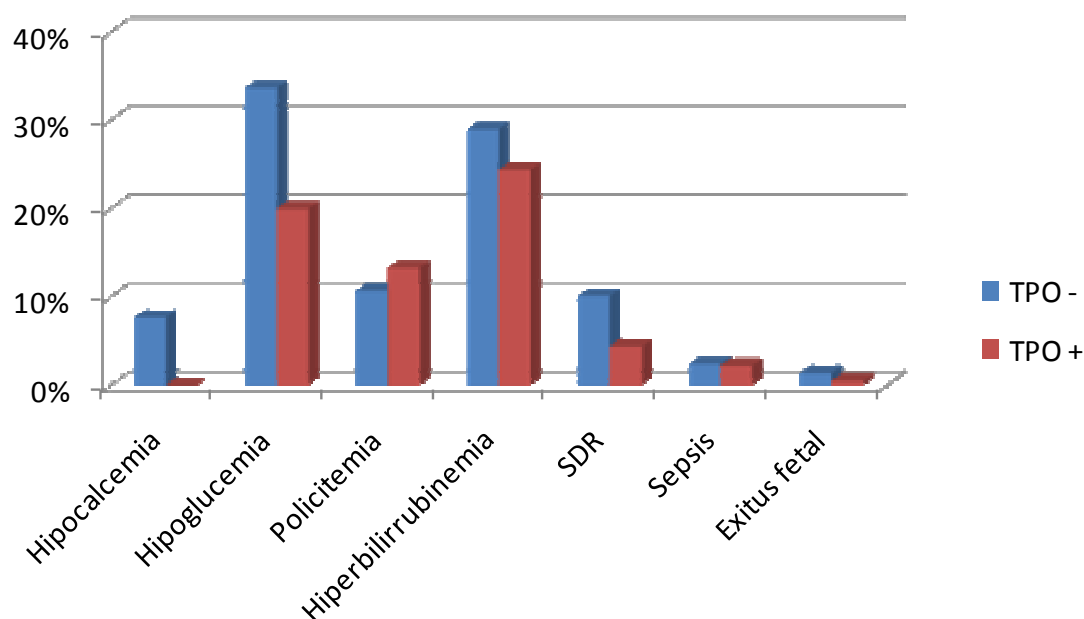


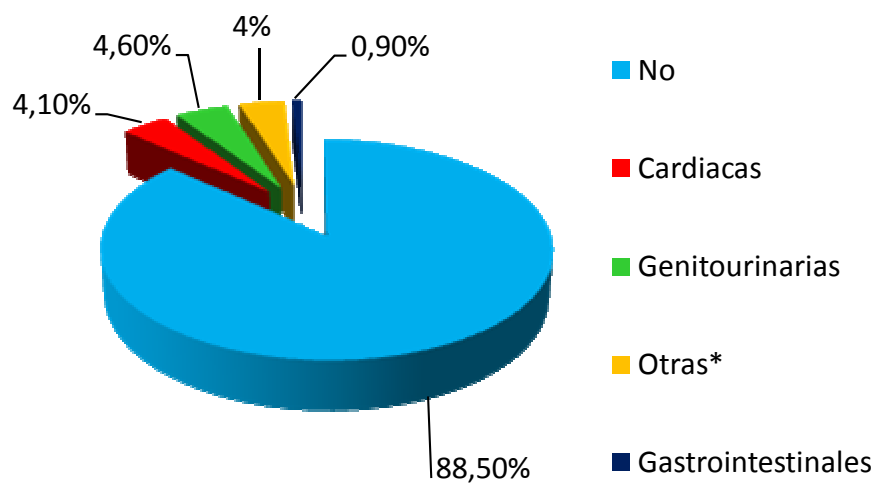
Tabla 7

Frecuencia de complicaciones neonatales en las mujeres con DM tipo 1

Complicaciones neonatales	TPO -	TPO +	p
Hipocalcemia	7,7%	0,0%	0,075
Hipoglucemia	33,7%	20,0%	0,076
Policitemia	10,7%	13,3%	0,612
Hiperbilirrubinemia	29,0%	24,4%	0,546
SDR	10,1%	4,4%	0,377
Sepsis	2,4%	2,2%	0,999
Exitus fetal	1,4%	0,5%	0,999

Gráfico 24

Tipos de malformaciones en los recién nacidos de las mujeres con DM tipo 1



\* Malformaciones del sistema nervioso (0,5%), esqueléticas (0,5%), hidrops (0,5%) y cardiomiopatía hipertrófica (0,5%)

Gráfico 25

Frecuencia de malformaciones en los recién nacidos de las mujeres con DM tipo 1 según la clasificación de EUROCAT.

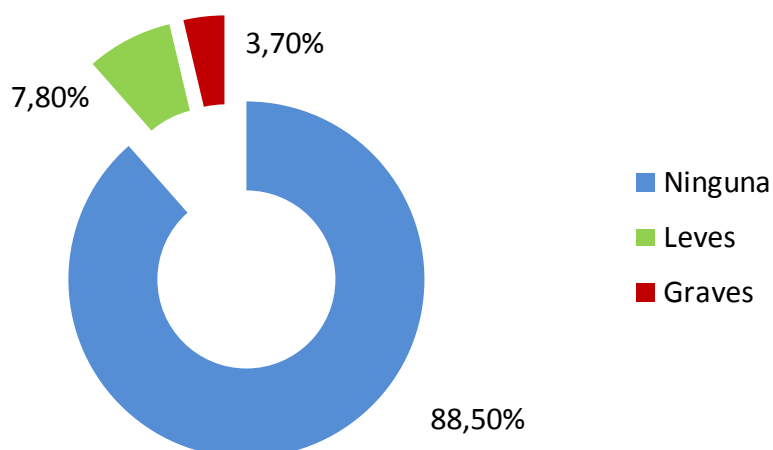
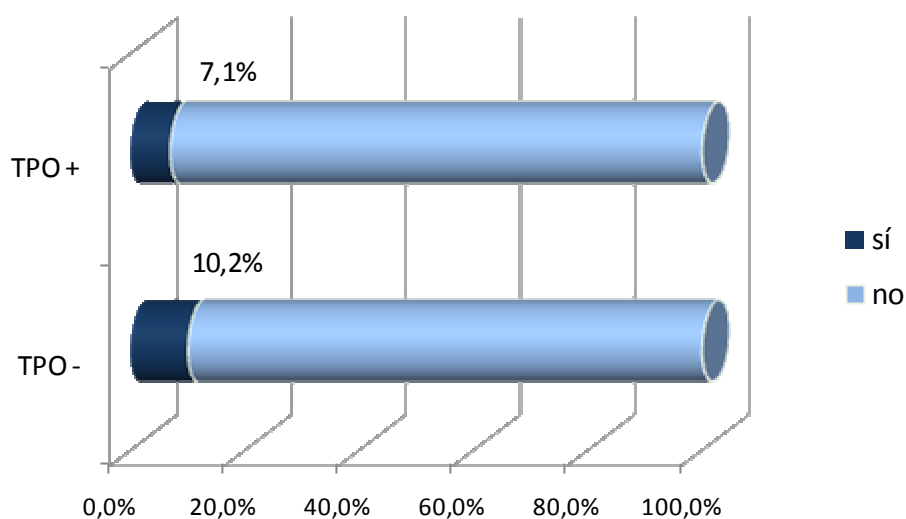


Gráfico 26

Frecuencia de malformaciones (leves o graves) en los recién nacidos de las mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO



Malformaciones	TPO -	TPO +	P
sí	10,2%	7,1%	0,769
no	89,8%	92,9%	

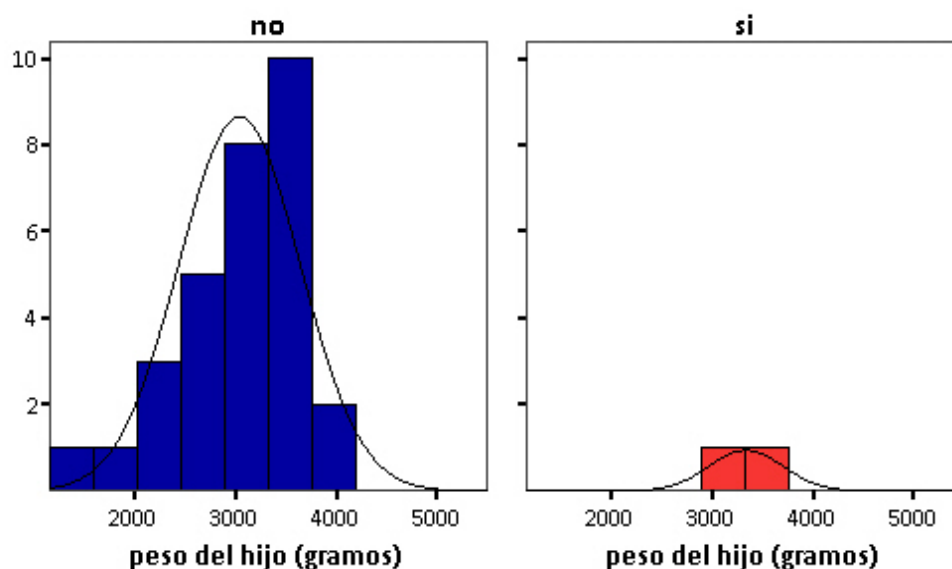
En las mujeres con DM tipo 2 la media del peso del recién nacido, así como el índice póntero-fetal, no presentó diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia de Ac TPO positivos (Gráficos 27 y 28).

Las dos mujeres con DM tipo 2 y Ac TPO positivos no presentaron ninguna alteración de la biometría fetal ni ninguna complicación derivada de las mismas (Tabla 8). En el grupo con Ac TPO negativos, 7 de las 30 mujeres (23,3%) tuvieron fetos grandes para la edad gestacional pero esta diferencia con respecto al grupo con autoinmunidad tiroidea positiva no fue estadísticamente significativa.

Las dos mujeres con Ac TPO positivos tampoco presentaron ninguna complicación neonatal de las analizadas (Tabla 9).

#### Gráfico 27

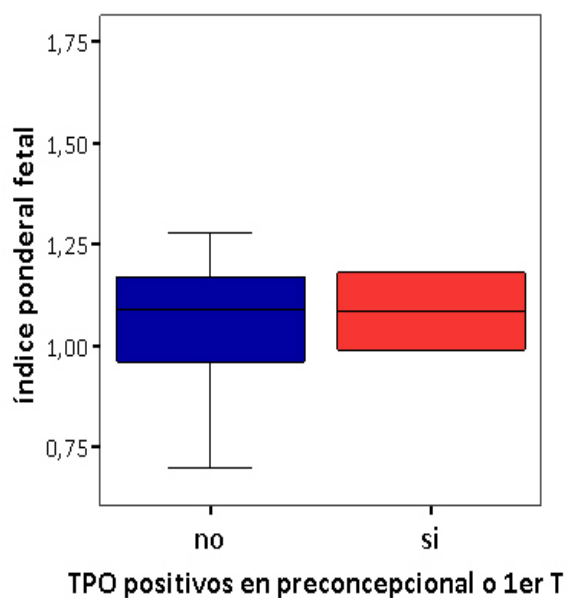
Distribución de los pesos de los hijos de mujeres con DM tipo 2 en función de la presencia de Ac TPO positivos (no/sí)



Peso del hijo	n	Media	Desviación típica	p
TPO -	30	3044,0	600,8	0,586
TPO +	2	3340,0	367,7	

### Gráfico 28

Media del índice pondero-fetal de los hijos de mujeres con DM tipo 2 en función de la presencia de Ac TPO positivos



Índice pondero-fetal	n	Media	Desviación típica	p
TPO -	30	1,05	0,14	0,809
TPO +	2	1,09	0,13	

### Tabla 8

Alteraciones biométricas y complicaciones derivadas de las mismas de los recién nacidos de mujeres con DM tipo 2

Biometría fetal y complicaciones	TPO -	TPO +	p
Macrosomía	0%	0%	-
LGA	23,3%	0%	0,999
CIR	0%	0%	-
Trauma obstétrico	0%	0%	-



Tabla 9

Frecuencia de complicaciones neonatales en las mujeres con DM tipo 2

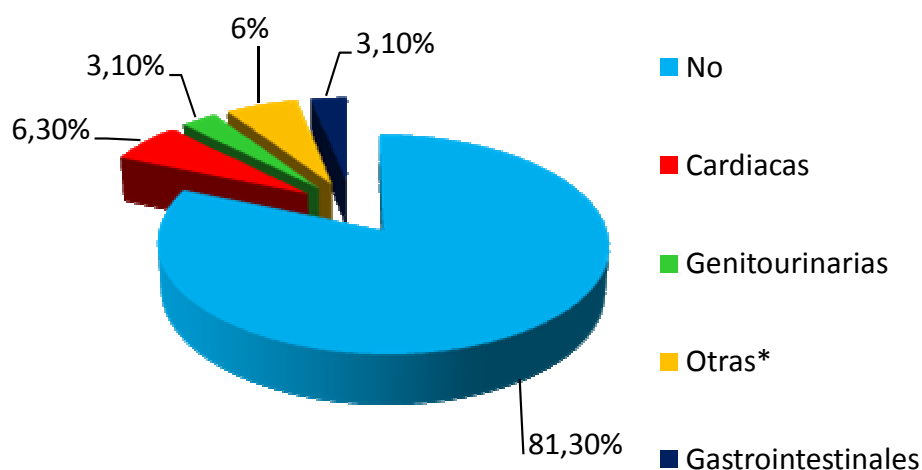
Complicaciones neonatales	TPO -	TPO +	p
Hipocalcemia	3,3%	0%	0,999
Hipoglucemia	10,0%	0%	0,999
Policitemia	10,0%	0%	0,999
Hiperbilirrubinemia	26,7%	0%	0,999
SDR	6,7%	0%	0,999
Sepsis	3,3%	0%	0,999
Exitus fetal	3,3%	0%	0,999

La frecuencia de malformaciones de los hijos de madres con DM tipo 2 según la localización de las mismas y según la gravedad puede verse en los gráficos 29 y 30 respectivamente.

Los hijos de las dos mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva no presentaron ninguna malformación, no obstante no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (0% frente a 16%;  $p=0,999$ ).

Gráfico 29

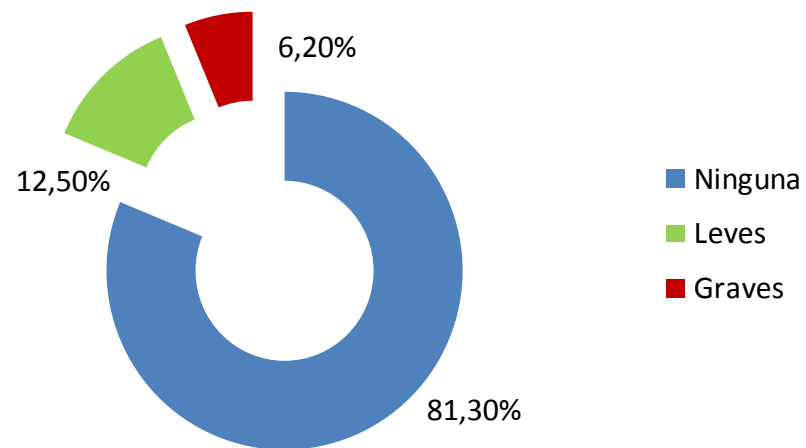
Tipos de malformaciones en los recién nacidos de las mujeres con DM tipo 2



\* Hidrops (3%) y combinaciones de otras malformaciones (3%)

Gráfico 30

Frecuencia de malformaciones en los recién nacidos de las mujeres con DM tipo 2 según la clasificación de EUROCAT



#### 1.4 REPERCUSIÓN DE LA POSITIVIDAD DE LOS AC TPO SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA DURANTE LA GESTACIÓN Y POSPARTO INMEDIATO

En el grupo de mujeres con DM tipo 1 la frecuencia de alteración tiroidea a lo largo del embarazo fue del 19,3% (n=181) Analizados cada trimestre por separado la frecuencia de alteración tiroidea fue del 10,8% (n=212), 5,7% (n= 193) y 6,4% (n= 187) en primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente.

En el gráfico 31 puede verse la frecuencia global de los tipos de alteración tiroidea durante la gestación (16 mujeres presentaron hipotiroidismo subclínico, 7 hipotiroidismo franco, 11 hipertiroidismo subclínico y una hipertiroidismo franco; 8,8%, 3,9%, 6,1% y 0,6% respectivamente).

En el posparto inmediato 16 mujeres de las 176 analizadas (9,1%) presentaron disfunción tiroidea (3 hipotiroidismo subclínico, 2 hipotiroidismo franco, 9 hipertiroidismo subclínico y 2 hipertiroidismo franco; 1,7%, 1,1%, 5,1% y 1,1%; respectivamente) (Gráfico 32).

En todos los casos de hipertiroidismo en los que se determinaron TSI (cualquier hipertiroidismo confirmado más allá del primer trimestre del embarazo) estos fueron negativos, asimismo se determinaron niveles de T3 total encontrándose dentro del rango de la normalidad en el 100% de las determinaciones realizadas. No hubo que instaurar tratamiento con antitiroideos en ninguno de los casos; la única paciente que presentó hipertiroidismo franco durante el primer trimestre normalizó la función tiroidea de forma espontánea al repetir la analítica un mes después de la primera determinación. En los dos casos de hipertiroidismo franco del posparto se utilizó como tratamiento los betabloqueantes para disminuir los síntomas adrenérgicos.

En los casos de hipotiroidismo en el momento de su detección se instauró tratamiento sustitutivo con levotiroxina ya se tratase de una alteración subclínica o de un hipotiroidismo franco.

Gráfico 31

Frecuencia global de los distintos tipos de alteración de la función tiroidea durante la gestación de las mujeres con DM tipo 1

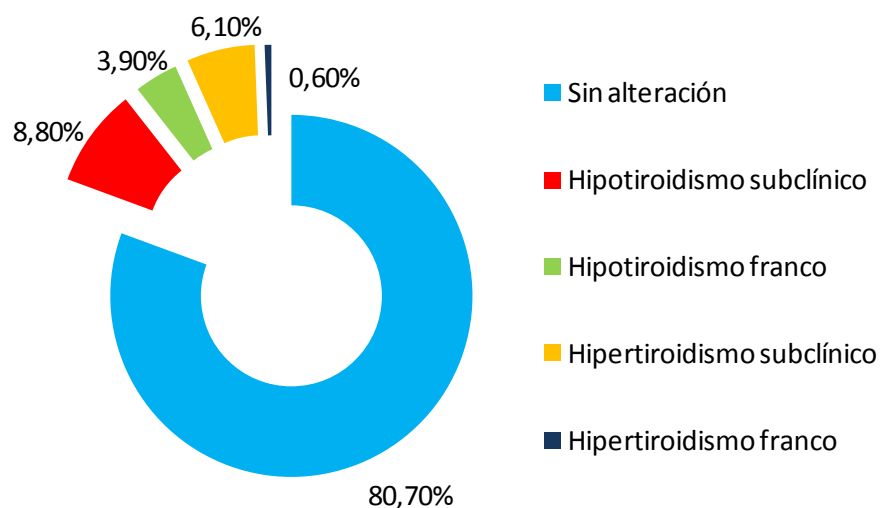
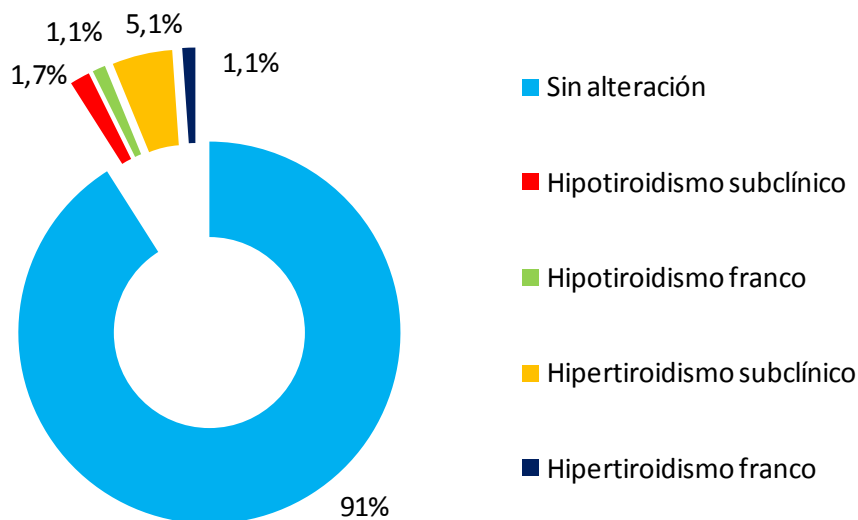


Gráfico 32

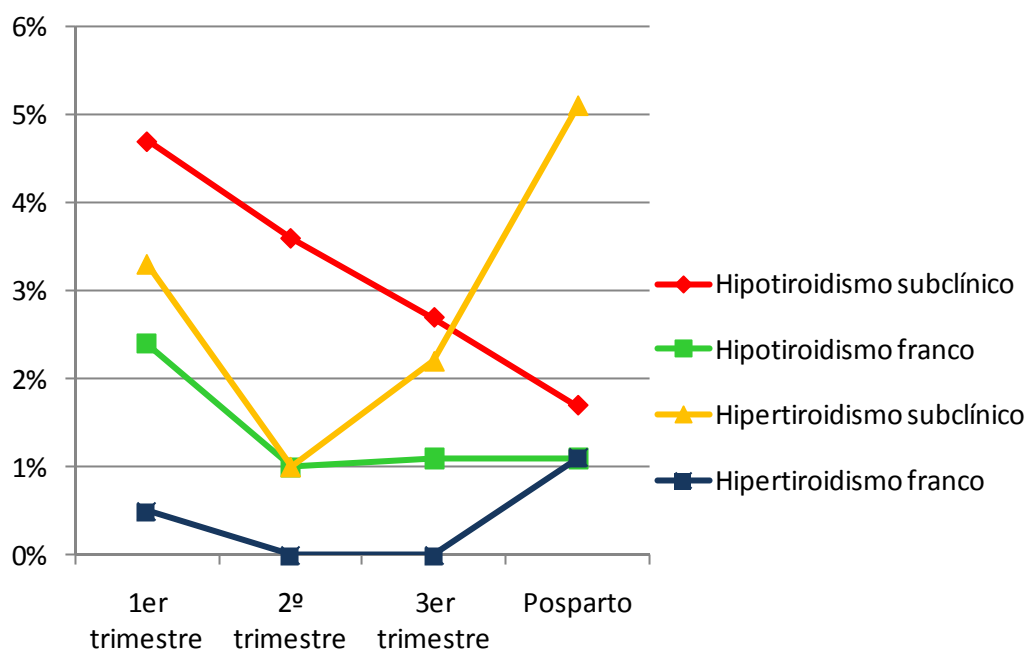
Frecuencia global de los distintos tipos de alteración de la función tiroidea en el posparto inmediato de las mujeres con DM tipo 1



La evolución de la frecuencia de los distintos tipos de alteración tiroidea a lo largo de la gestación y posparto puede verse en el gráfico 33.

**Gráfico 33**

Evolución de la frecuencia de los distintos tipos de alteración tiroidea a lo largo de la gestación y posparto inmediato en las mujeres con DM tipo 1

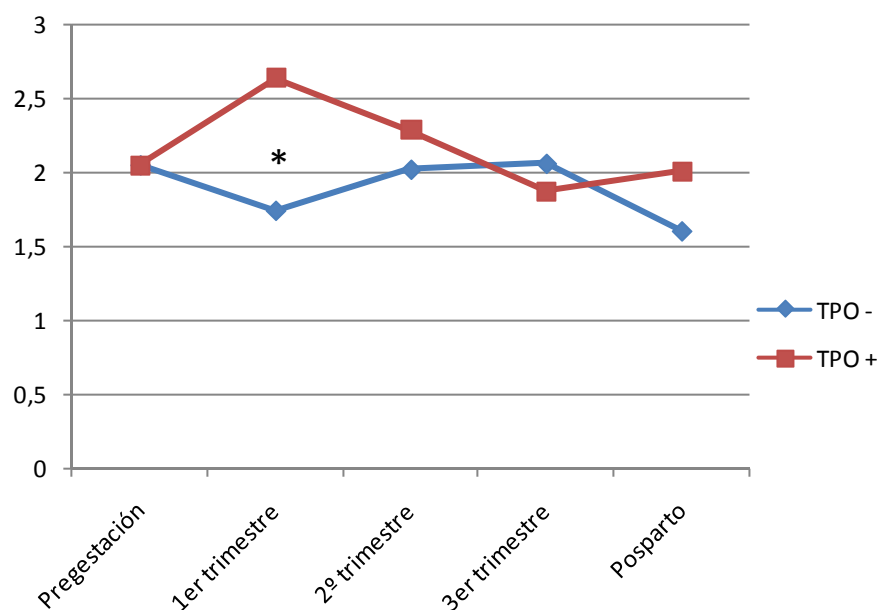


	1er trimestre	2º trimestre	3er trimestre	Posparto
Hipotiroidismo subclínico	4,7%	3,6%	2,7%	1,7%
Hipotiroidismo franco	2,4%	1,0%	1,1%	1,1%
Hipertiroidismo subclínico	3,3%	1,0%	2,2%	5,1%
Hipertiroidismo franco	0,5%	0%	0%	1,1%

Los niveles de TSH en el grupo de mujeres con DM tipo 1 y Ac TPO positivos son significativamente superiores que los de las mujeres con Ac TPO negativos en el primer trimestre del embarazo, no existiendo diferencias significativas en el resto de los trimestres ni en el posparto inmediato como puede verse en el gráfico 34.

Gráfico 34

Media de TSH (mcU/mL) a lo largo del embarazo y posparto inmediato en las mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO

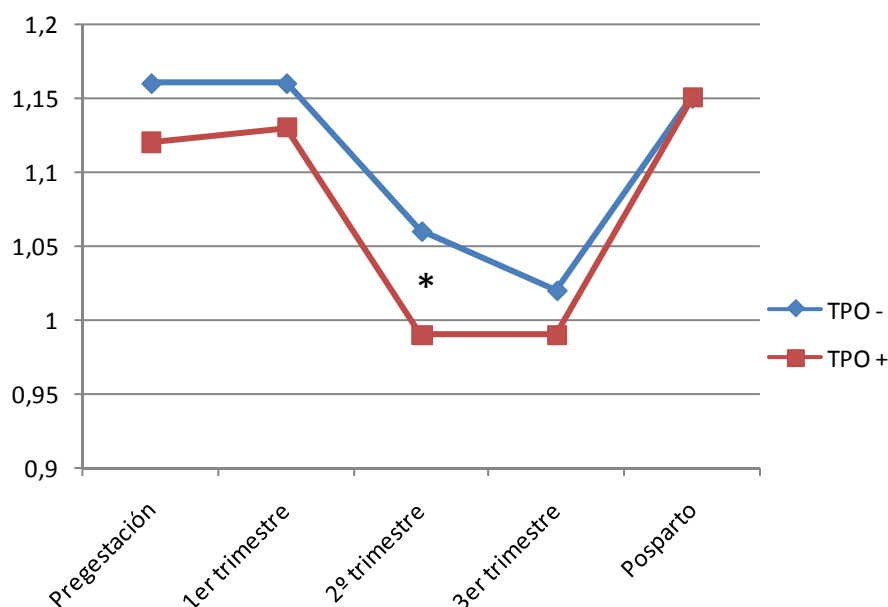


	TPO -	TPO +	p
Pregestación	2,05	2,03	0,947
1er trimestre	1,74	2,63	<b>0,006</b>
2º trimestre	2,02	2,28	0,211
3er trimestre	2,06	1,87	0,338
Posparto	1,60	2,00	0,555

En el caso de los niveles de T4 libre estos fueron inferiores a lo largo de todo el embarazo en el grupo con Ac TPO positivos pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa salvo en el segundo trimestre como puede verse en el gráfico 35.

**Gráfico 35**

Media de T4 libre (ng/dL) a lo largo del embarazo y posparto inmediato en las mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO



	TPO -	TPO +	p
Pregestación	1,16	1,12	0,297
1er trimestre	1,16	1,13	0,383
2º trimestre	1,06	0,99	<b>0,041</b>
3er trimestre	1,02	0,99	0,542
Posparto	1,15	1,15	0,975

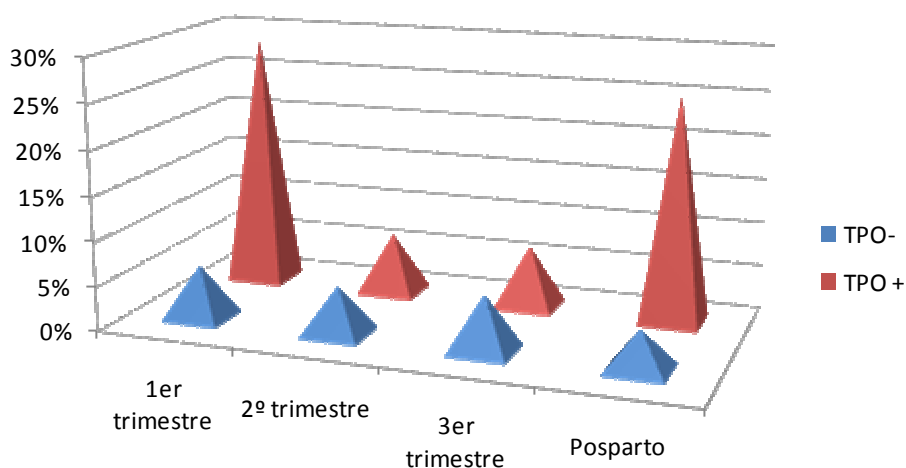
La disfunción tiroidea durante la gestación fue significativamente superior en las mujeres con DM tipo 1 y Ac TPO positivos frente a aquéllas con Ac TPO negativos (42,9% versus 19,2%; p 0,007).

Analizado por trimestres la disfunción tiroidea fue significativamente superior en el primer trimestre en el grupo con Ac TPO positivos (28,9% versus 6%; p= 0,001). En segundo y tercer trimestre no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

La frecuencia de alteración tiroidea en el posparto inmediato también fue significativamente superior en el grupo con Ac TPO positivos (25,6% versus 4,4%, p= 0,001) (Gráfico 36).

**Gráfico 36**

Frecuencia de alteración tiroidea durante la gestación y posparto en las mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO



	TPO-	TPO +	p
1er trimestre	6,0%	28,9%	<b>0,001</b>
2º trimestre	5,4%	6,8%	0,716
3er trimestre	6,3%	7,0%	0,999
Posparto	4,4%	25,6%	<b>0,001</b>

La frecuencia de los distintos tipos de alteración tiroidea analizados por trimestres y en el posparto inmediato en función de la presencia de Ac TPO puede verse en los gráficos 37 a 40.

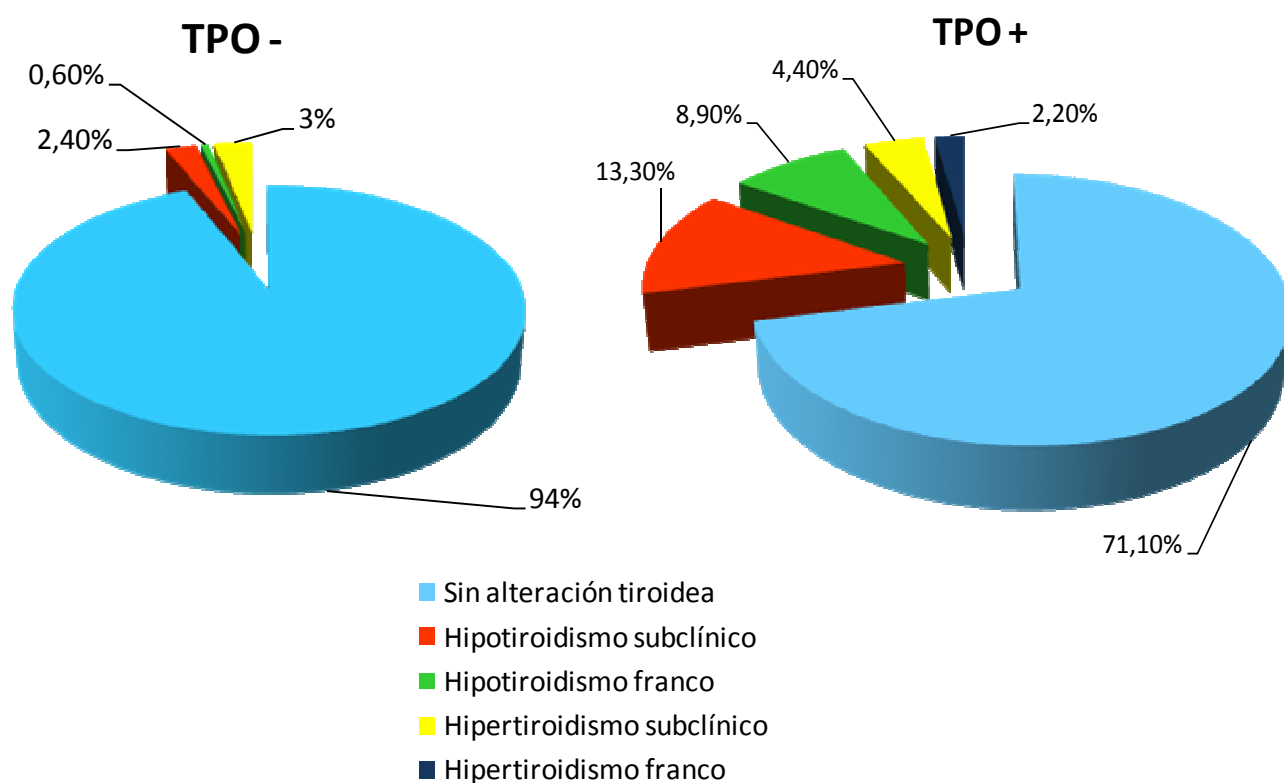
Teniendo en cuenta los residuos tipificados, durante el primer trimestre de la gestación la frecuencia de hipotiroidismo (subclínico y franco) fue significativamente superior en el grupo con Ac TPO positivos.

En el posparto inmediato tanto la frecuencia de hipotiroidismo franco como la de hipertiroidismo subclínico fue significativamente superior en el grupo con Ac TPO positivos.



**Gráfico 37**

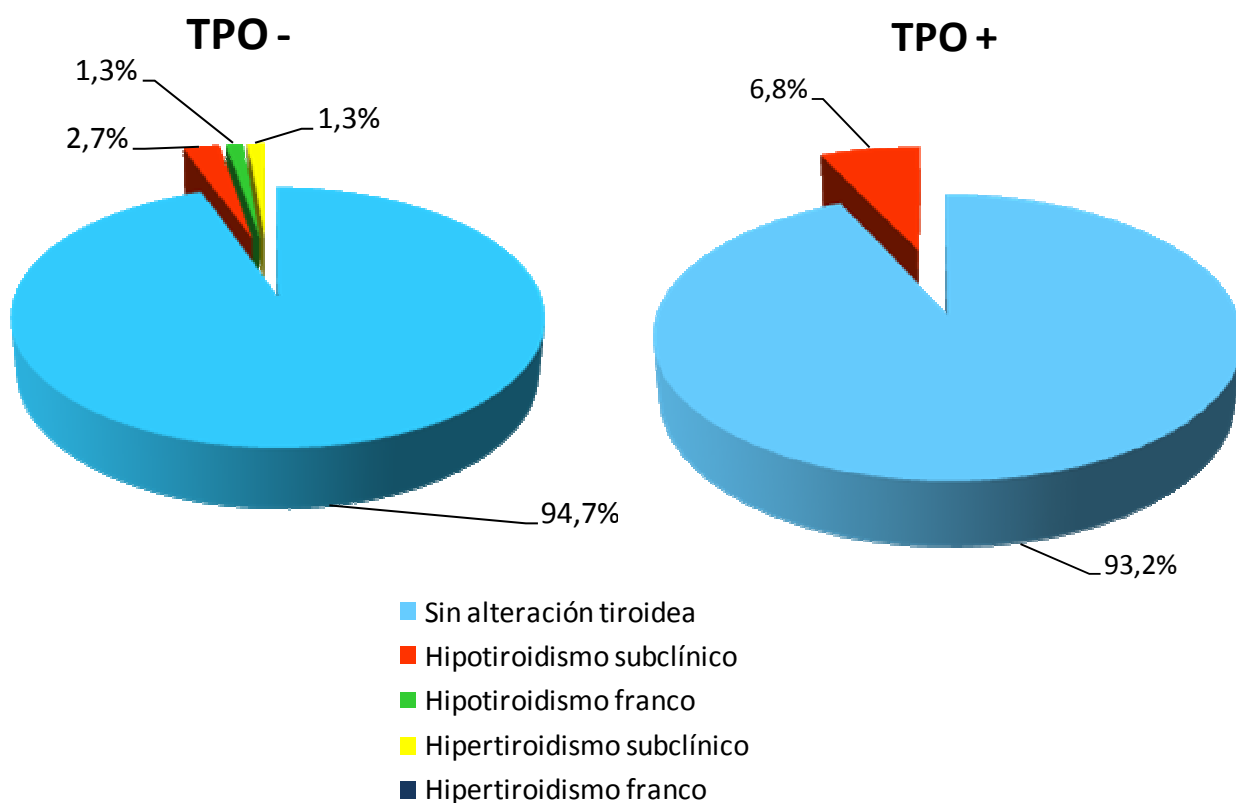
Tipo de alteración tiroidea en el primer trimestre del embarazo en las mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO



	TPO -	TPO +	Residuo tip. correg.	P
Sin alteración tiroidea	94,0%	71,1%	-4,4	<b>0,001</b>
Hipotiroidismo subclínico	2,4%	13,3%	3,1	<b>0,001</b>
Hipotiroidismo franco	0,6%	8,9%	3,3	<b>0,001</b>
Hipertiroidismo subclínico	3,0%	4,4%	0,5	0,999
Hipertiroidismo franco	0,0%	2,2%	1,9	0,999

**Gráfico 38**

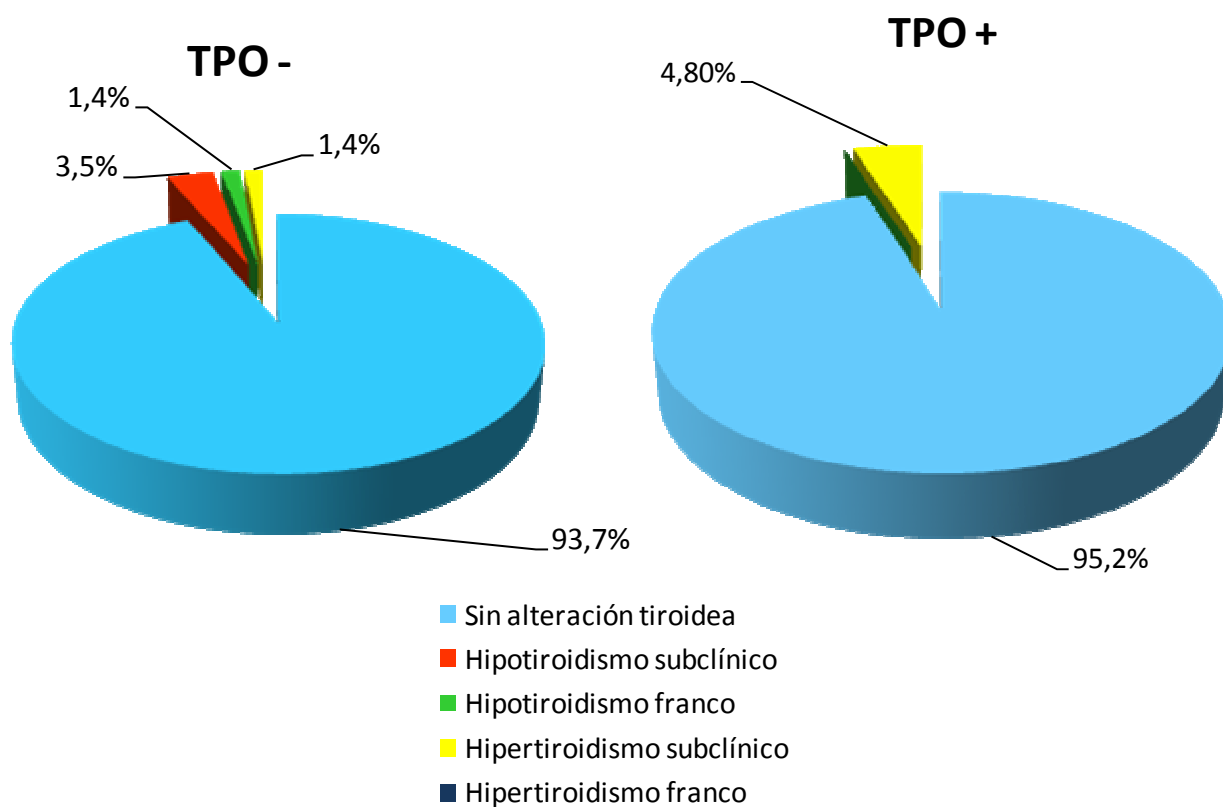
Tipo de alteración tiroidea en el segundo trimestre del embarazo en las mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO



	TPO -	TPO +	Residuo tip. correg.	P
Sin alteración tiroidea	94,7%	93,2%	-0,4	0,425
Hipotiroidismo subclínico	2,7%	6,8%	1,3	0,425
Hipotiroidismo franco	1,3%	0,0%	-0,8	0,425
Hipertiroidismo subclínico	1,3%	0,0%	-0,8	0,425
Hipertiroidismo franco	0,0%	0,0%	-	-

Gráfico 39

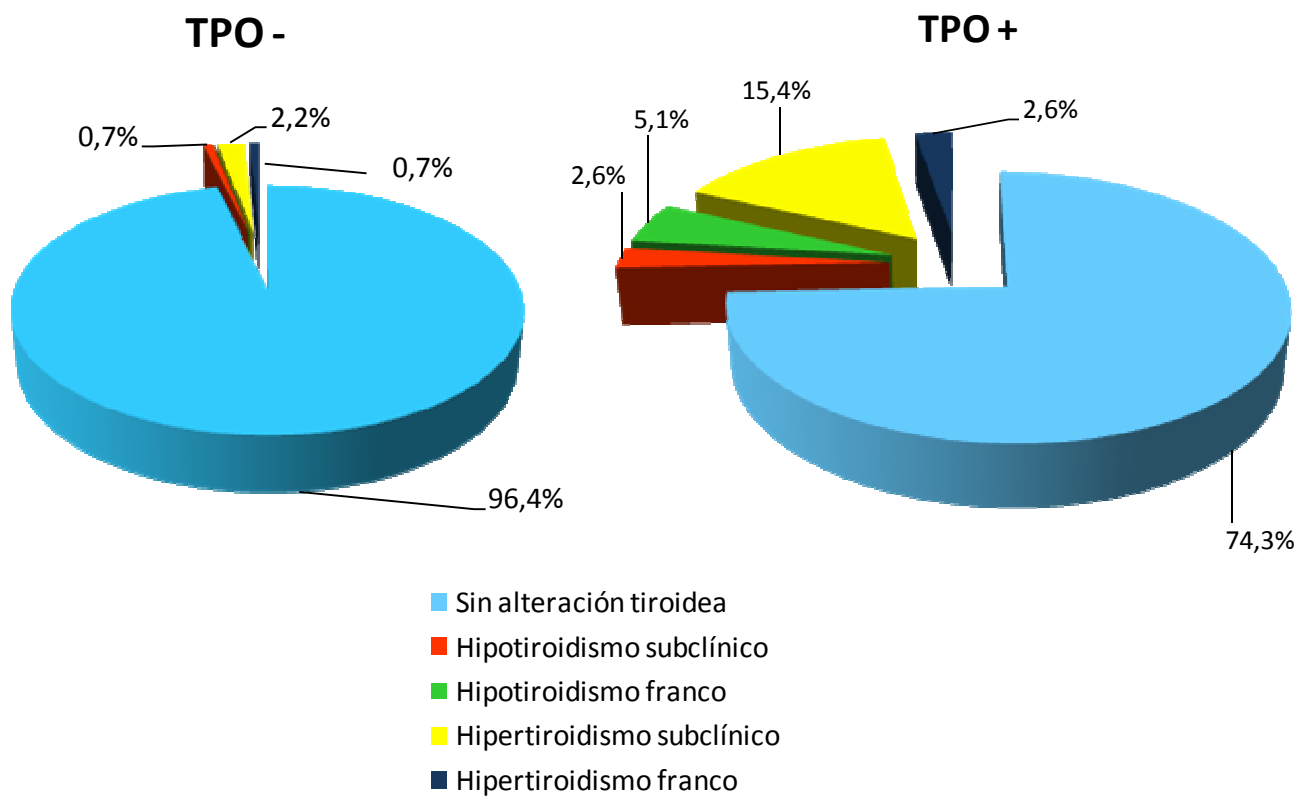
Tipo de alteración tiroidea en el tercer trimestre del embarazo en las mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO



	TPO -	TPO +	Residuo tip. correg.	P
Sin alteración tiroidea	93,7%	95,2%	0,4	0,287
Hipotiroidismo subclínico	3,5%	0,0%	-1,2	0,287
Hipotiroidismo franco	1,4%	0,0%	-0,8	0,287
Hipertiroidismo subclínico	1,4%	4,8%	1,3	0,287
Hipertiroidismo franco	0,0%	0,0%	-	-

**Gráfico 40**

Tipo de alteración tiroidea en el posparto inmediato en las mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO



	TPO -	TPO +	Residuo tip. correg.	P
Sin alteración tiroidea	96,4%	74,3%	-4,3	<b>0,001</b>
Hipotiroidismo subclínico	0,70%	2,6%	0,9	0,999
Hipotiroidismo franco	0,0%	5,1%	2,7	<b>0,001</b>
Hipertiroidismo subclínico	2,2%	15,4%	3,3	<b>0,001</b>
Hipertiroidismo franco	0,7%	2,6%	0,9	0,999

En el grupo de mujeres con DM tipo 2 la frecuencia de alteración tiroidea a lo largo del embarazo fue del 7,1% (n=28). Analizados cada trimestre por separado la frecuencia de alteración tiroidea fue del 6,3% (n=32), 0% (n=31) y 7,1% (n=28) en primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente. En el posparto inmediato el 7,4 % (n=27) presentó disfunción tiroidea. La frecuencia de los distintos tipos de alteración tiroidea puede verse en la tabla 10.

Tabla 10

Frecuencia de los distintos tipos de alteración tiroidea a lo largo de la gestación y posparto inmediato en las mujeres con DM tipo 2

	1er trimestre	2º trimestre	3er trimestre	Posparto
Hipotiroidismo subclínico	3,1%	0%	0%	3,7%
Hipotiroidismo franco	3,1%	0%	7,1%	0%
Hipertiroidismo subclínico	0%	0%	0%	3,7%
Hipertiroidismo franco	0%	0%	0%	0%

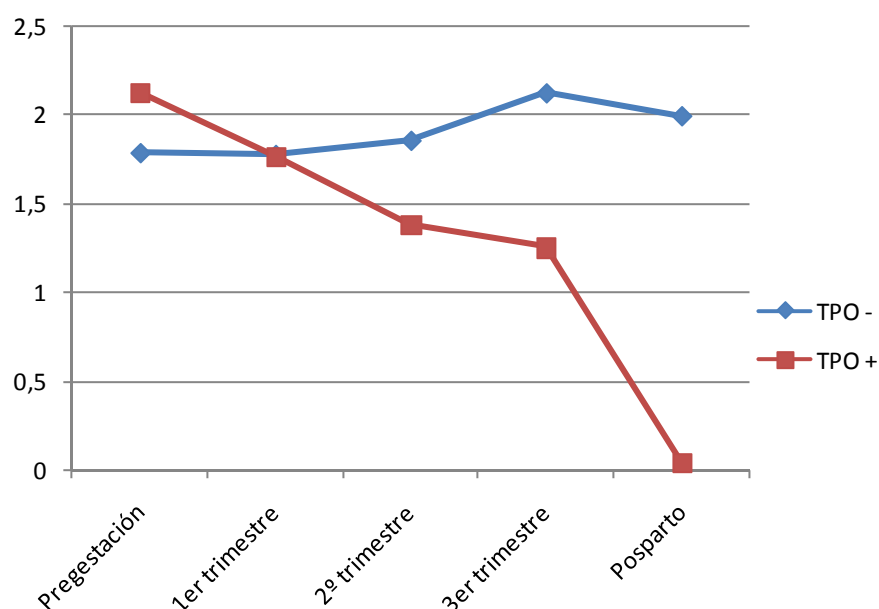
Los niveles de TSH en el grupo de mujeres con DM tipo 2 no presentaron diferencias estadísticamente significativas en función de la positividad de los Ac TPO. En el caso de la T4 libre los niveles en el grupo con Ac TPO positivos fueron superiores pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística (Gráficos 41 y 42 respectivamente).

Ninguna de las dos mujeres con DM tipo 2 y Ac TPO positivos presentaron disfunción tiroidea durante la gestación. En el grupo con autoinmunidad tiroidea negativa la frecuencia de alteración tiroidea fue del 7,7%.

La frecuencia de alteración tiroidea en el posparto inmediato fue superior en el grupo con autoinmunidad tiroidea positiva, pero sin alcanzar la significación estadística (100 % versus 3,8%, p 0,074). 1 de las 26 mujeres analizadas en el grupo con Ac TPO negativos presentó hipotiroidismo subclínico en el posparto; mientras que la única mujer con Ac TPO positivos a la que se determinó función tiroidea en el posparto presentó hipertiroidismo subclínico.

#### Gráfico 41

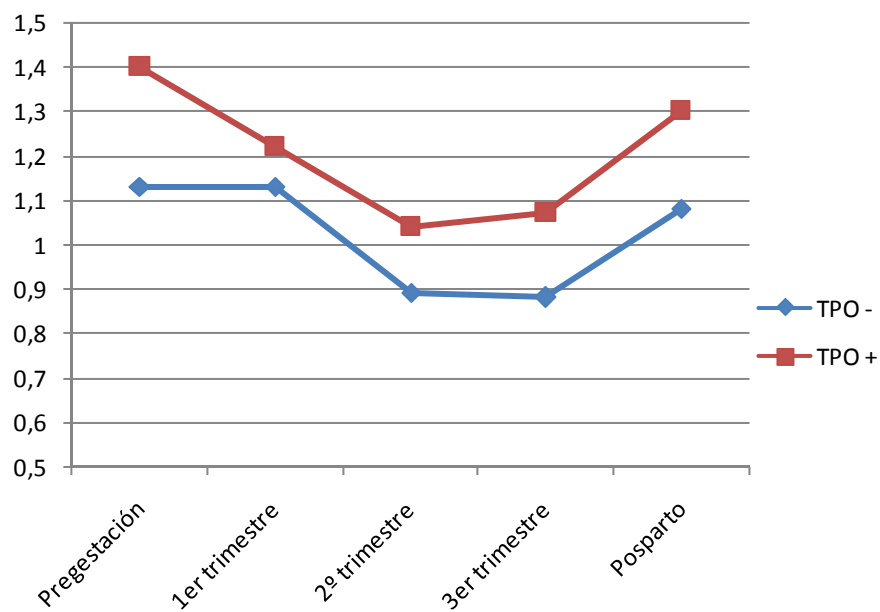
Media de TSH (mcU/mL) a lo largo del embarazo y posparto inmediato en las mujeres con DM tipo 2 en función de la presencia de Ac TPO



	TPO -	TPO +	p
Pregestación	1,78	2,12	0,324
1er trimestre	1,77	1,76	0,533
2º trimestre	1,85	1,38	0,376
3er trimestre	2,12	1,25	0,167
Posparto	1,99	0,04	0,095

### Gráfico 42

Media de T4 libre (ng/dL) a lo largo del embarazo y posparto inmediato en las mujeres con DM tipo 2 en función de la presencia de Ac TPO



	TPO -	TPO +	p
Pregestación	1,13	1,4	0,322
1er trimestre	1,13	1,22	0,392
2º trimestre	0,89	1,04	0,227
3er trimestre	0,88	1,07	0,055
Posparto	1,08	1,3	0,157

## **2 - FACTORES CONDICIONANTES PARA EL DESARROLLO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA DURANTE LA GESTACIÓN Y POSPARTO INMEDIATO DE LAS MUJERES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL**

Con objeto de identificar, en las mujeres con DM tipo 1 pregestacional, potenciales factores de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea durante la gestación, se compararon las características basales de las mujeres que desarrollaron dicha alteración, frente a aquellas que se mostraron eutiroideas a lo largo de todo el embarazo. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con excepción de la presencia de Ac TPO positivos ( $p= 0,007$ ) (Tabla 11).

En este grupo de mujeres, la presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre, multiplica por 3,2 el riesgo de desarrollar alteración tiroidea durante la gestación (Tabla 12).

**Tabla 11**

Características de las mujeres con DM tipo 1 que desarrollaron disfunción tiroidea durante la gestación frente a aquellas que no lo desarrollaron

<b>VARIABLES ANALIZADAS</b>	<b>No alt. tiroidea</b>	<b>Sí alt. tiroidea</b>	<b>p</b>
Numero de mujeres	146	35	–
Edad (años)	32,5 ± 5,0	31,0 ± 3,9	0,054
IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	23,8 ± 2,9	23,0 ± 2,9	0,194
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	13,4 ± 7,7	11,5 ± 6,8	0,184
Edad al diagnóstico de la diabetes (años)	19,0 ± 8,1	19,5 ± 7,2	0,765
Ganancia ponderal durante la gestación (kgs)	13,1 ± 4,0	14,0 ± 4,5	0,312
HbA1c 1er trimestre (%)	6,7 ± 1,0	6,9 ± 1,2	0,511
HbA1c 2º trimestre (%)	6,2 ± 0,6	6,2 ± 0,6	0,933
HbA1c 3er trimestre (%)	6,1 ± 0,6	6,1 ± 0,7	0,712
TPO + en pregestación o 1er trimestre (%)	19,2	42,9	<b>0,007</b>
Suplemento con yodo (%)	17,1	17,1	0,939
Otras enfermedades autoinmunes (%)	2,1	2,9	0,578
Antecedente de abortos de repetición (%)	0,7	0	0,999



Tabla 12

Ac TPO positivos como factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea gestacional en las mujeres con DM tipo 1

**Variables en la ecuación**

		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	TPO(1)	1,159	,401	8,358	,004	3,187	1,453	6,995
	Constante	-1,783	,242	54,457	,000	,168		

Para identificar posibles factores de riesgo para el desarrollo de alteración tiroidea posparto de nuevo se analizaron las características basales de las pacientes con DM tipo 1 en función de la presentación de la mencionada alteración.

Las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados fueron la edad, los niveles de TSH en primer y segundo trimestre, la presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre y la presencia de disfunción tiroidea así como el tratamiento sustitutivo con levotiroxina durante la gestación (Tabla 13).

De las 10 pacientes con disfunción tiroidea en el posparto inmediato con antecedente de alteración tiroidea durante la gestación, 4 habían presentado hipotiroidismo subclínico, 3 hipotiroidismo franco y 3 hipertiroidismo subclínico. Ninguna de las dos pacientes que presentaron hipertiroidismo franco en el posparto inmediato tenía antecedente de disfunción tiroidea durante el embarazo.

En el análisis univariante, en nuestra población, la presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre multiplica por 7,5 el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posparto; pero para detectar potenciales interacciones entre las variables así como para eliminar aquéllas que actuaran como factores de confusión, las variables con diferencias estadísticamente significativas se introdujeron en un modelo de regresión logística binomial (Tabla 14).

**Tabla 13**

Características de las mujeres con DM tipo 1 que desarrollaron alteración tiroidea posparto frente a aquellas que no lo desarrollaron

VARIABLES ANALIZADAS	No alt. tiroidea posparto	Sí alt. tiroidea posparto	p
Número de mujeres	160	16	–
Edad (años)	32,5 ± 3,8	30,4 ± 4,5	<b>0,042</b>
IMC (kgs/cms <sup>2</sup> )	23,6 ± 3,0	24,0 ± 3,7	0,638
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	12,7 ± 7,6	12,5 ± 6,1	0,950
Edad al diagnóstico de la diabetes (años)	19,8 ± 8,0	17,8 ± 6,4	0,336
Ganancia ponderal durante la gestación (kgs)	12,9 ± 4,0	13,5 ± 4,5	0,636
HbA1c 1er trimestre (%)	6,8 ± 1,0	6,7 ± 1,0	0,672
HbA1c 2º trimestre (%)	6,2 ± 0,6	6,2 ± 0,7	0,956
HbA1c 3er trimestre (%)	6,1 ± 0,6	6,0 ± 0,6	0,440
HbA1c posparto (%)	6,5 ± 0,9	6,3 ± 0,9	0,955
TPO + en pregestación o 1er trimestre (%)	4,4	25,6	<b>0,001</b>
TSH 1er trimestre (mcU/mL)	1,7 ± 1,1	4,1 ± 2,6	<b>0,003</b>
TSH 2º trimestre (mcU/mL)	2,0 ± 1,2	2,8 ± 1,6	<b>0,014</b>
TSH 3er trimestre (mcU/mL)	2,0 ± 1,1	2,3 ± 1,4	0,384
Suplemento con yodo (%)	18,1	18,8	0,999
Otras enfermedades autoinmunes (%)	1,3	6,3	0,250
Disfunción tiroidea durante la gestación (%)	14,2	62,5	<b>0,001</b>
Tratamiento con LT4 durante la gestación (%)	5,6	37,5	<b>0,001</b>
Lactancia materna (%)	58,8	66,7	0,555

**Tabla 14**

Ac TPO positivos como factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto en las mujeres con DM tipo 1

**Variables en la ecuación**

		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	TPO(1)	2,019	,556	13,198	,000	7,529	2,534	22,373
	Constante	-3,083	,417	54,547	,000	,046		

La edad, los niveles de TSH en el segundo trimestre, la disfunción tiroidea gestacional y el tratamiento con levotiroxina (LT4) durante la gestación perdieron la significación estadística en el análisis de regresión logística.

Sin embargo, los niveles de TSH en el primer trimestre y la presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre resultaron ser variables independientes, manteniendo su significación estadística en el análisis multivariante. Por cada 1,0 mcU/ml que se eleva la TSH en el primer trimestre el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posparto se incrementa en un 85%; de tal forma que una mujer con DM tipo 1 y Ac TPO positivos que presenta un nivel de TSH en el primer trimestre de 4 mcU/mL, tiene un 85% más de riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posparto que otra mujer con DM tipo 1 y Ac TPO positivos que presentara una cifra de TSH en el primer trimestre de 3 mcU/mL. Para el mismo nivel de TSH en el primer trimestre la positividad de los Ac TPO en pregestación y/o primer trimestre, en nuestra población de mujeres con DM tipo 1 pregestacional, multiplica por 6,8 el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posparto (Tabla 15).

**Tabla 15**

Factores de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto en las mujeres con DM tipo 1 considerando la TSH 1er trimestre como variable continua.

Variables en la ecuación							I.C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1	TSH1	,677	,154	19,259	,000	1,969	1,455	2,664
	Constante	-4,101	,557	54,290	,000	,017		
Paso 2	TSH1	,614	,157	15,380	,000	1,848	1,360	2,512
	<u>TPO(1)</u>	1,914	,653	8,582	,003	6,781	1,884	24,404
	Constante	-4,758	,708	45,104	,000	,009		

El valor predictivo positivo de los Ac TPO en pregestación y/o primer trimestre, en las mujeres con DM tipo 1 pregestacional de nuestro estudio, fue del 26%, porque sólo 10 de las 39 pacientes con la prueba positiva desarrollaron disfunción tiroidea posparto. Analizado el valor predictivo positivo de los Ac TPO en el último trimestre y posparto inmediato los valores obtenidos fueron 28 y 38% respectivamente.

Teniendo en cuenta la dificultad que entraña la interpretación de la *odds ratio* de una regresión logística cuando una de las variables independientes es continua, se consideró convertir el nivel de TSH en el primer trimestre en una variable categórica estableciendo un punto de corte que permitiera diferenciar un grupo de mayor riesgo de disfunción tiroidea posparto en función del valor de esa variable.

La designación de ese punto de corte se estableció de dos maneras. En un primer paso se consideró la cifra de  $TSH \geq 2,5$  como límite para establecer un mayor riesgo de disfunción tiroidea posparto basándonos en la literatura existente (Vestgaard 2008) y en las recomendaciones de utilizar durante la gestación rangos de normalidad diferentes para las hormonas tiroideas (Abalovich 2007).

La presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre es un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto independiente del nivel de TSH en el primer trimestre; que en nuestra población multiplica por 5,7 el riesgo de desarrollar dicha alteración.

En cuanto al valor de la TSH en el primer trimestre podemos concluir, en nuestra población, que presentar una cifra superior o igual a 2,5 mcU/mL multiplica por 8,1 el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posparto independientemente de la positividad o no de los Ac TPO en pregestación y/o primer trimestre (Tabla 16).

El valor predictivo positivo de la  $TSH \geq 2,5$  mcU/mL en primer trimestre, en las mujeres con DM tipo 1 pregestacional de nuestro estudio, fue del 31%, porque sólo 10 de las 32 mujeres con ese nivel de TSH desarrollaron disfunción tiroidea posparto.

Tabla 16

Factores de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto en las mujeres con DM tipo 1 con TSH 1er trimestre  $\geq 2,5$  mcU/mL como variable categórica.

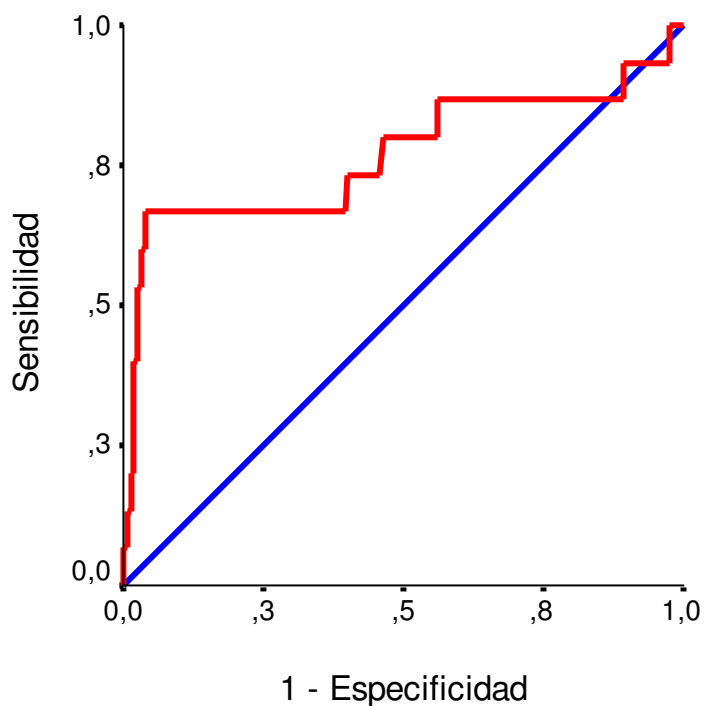
		Variables en la ecuación						
		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	TSH2.5(1)	2,507	,594	17,817	,000	12,272	3,831	39,315
	Constante	-3,296	,455	52,373	,000	,037		
Paso 2	TPO(1)	1,740	,628	7,670	,006	5,699	1,663	19,532
	TSH2.5(1)	2,087	,627	11,083	,001	8,062	2,359	27,547
	Constante	-3,834	,553	48,121	,000	,022		

En un segundo paso, se estableció otro punto corte a través del cálculo de una curva ROC que determinase, en nuestra población, un valor de TSH en primer trimestre, con la mayor sensibilidad y especificidad, para predecir el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea en el posparto inmediato.

El área bajo la curva obtenida utilizando el nivel de TSH en primer trimestre como variable de estado es de 0,77 con un intervalo de confianza al 95% entre 0,60 y 0,94 (Gráfico 43). La interpretación de este resultado es que el valor de TSH en primer trimestre es un parámetro de utilidad para predecir el desarrollo de disfunción tiroidea posparto puesto que es superior a 0,5 (área bajo la curva que coincide con la diagonal y en la cual el valor de la sensibilidad de cualquier punto coincide con el valor de 1-especificidad lo que equivale a que la prueba no puede ser considerada como discriminativa).

### Gráfico 43

Curva ROC considerando la disfunción tiroidea posparto como variable de estado y el nivel de TSH en primer trimestre como variable de contraste en mujeres con DM tipo 1 pregestacional



#### Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: TSH1

Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,768	,086	,001	,599	,936

El punto de corte con la mayor sensibilidad y especificidad (67% y 96% respectivamente) para la variable TSH en primer trimestre, en nuestra población de mujeres con DM tipo 1 pregestacional, es 3,7 mcU/mL con una capacidad de discriminación del 77%; es decir, si consideramos este valor como punto de corte para establecer un mayor o menor riesgo de disfunción tiroidea posparto, tenemos un 77% de probabilidad de clasificar adecuadamente tanto a los sanos como a los enfermos (Tabla 17).

Tabla 17

Coordenadas de la curva ROC considerando al valor de TSH en primer trimestre como variable de contraste en las mujeres con DM tipo 1 pregestacional

**Coordenadas de la curva**

Variables resultado de contraste: TSH1

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,9800	1,000	1,000
,0300	1,000	,994
,0650	1,000	,981
.....	.....	.....
.....	.....	.....
3,4800	,667	,051
3,5850	,667	,045
3,6850	,667	,038
3,7750	,600	,038
.....	.....	.....
.....	.....	.....
8,2000	,067	,006
8,5000	,067	,000
9,6000	,000	,000

Este nuevo punto de corte para el valor de TSH en el primer trimestre se transformó en una variable dicotómica ( $TSH \leq 3,7$  mcU/mL ó  $TSH > 3,7$  mcU/mL) y se analizó en un nuevo modelo de regresión logística, con el resto de variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a comparar (disfunción tiroidea posparto sí o no) en el análisis univariante.

Las únicas variables que se mostraron como variables independientes, tras el análisis, fueron los Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre y el valor de TSH en el primer trimestre por encima de 3,7 mcU/mL.

La presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre es un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto independiente del nivel de TSH en el primer trimestre; que en nuestra población multiplica por 4,6 el riesgo de desarrollar dicha alteración.

En cuanto al valor de la TSH en el primer trimestre podemos concluir, en nuestra población, que presentar una cifra superior a 3,7 mcU/mL multiplica por 32,9 el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posparto independientemente de la positividad o no de los Ac TPO en pregestación y/o primer trimestre (Tabla 18).

El valor predictivo positivo de la TSH > 3,7 mcU/mL en primer trimestre, en las mujeres con DM tipo 1 pregestacional de nuestro estudio, fue del 63%, ya que 10 de las 16 mujeres con ese nivel de TSH en primer trimestre desarrollaron disfunción tiroidea posparto.

**Tabla 18**

Factores de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto en las mujeres con DM tipo 1 con TSH 1er trimestre > 3,7 mcU/mL como variable categórica.

Variables en la ecuación							I.C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1	TSH3.7(1)	3,919	,688	32,445	,000	50,330	13,069	193,827
	Constante	-3,408	,455	56,207	,000	,033		
Paso 2	<u>TPO(1)</u>	1,529	,709	4,646	,031	4,612	1,149	18,515
	<u>TSH3.7(1)</u>	3,496	,721	23,499	,000	32,982	8,024	135,560
	Constante	-3,885	,566	47,055	,000	,021		

La única de las dos mujeres con DM tipo 2 pregestacional y Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre que acudió a la revisión posparto desarrolló disfunción tiroidea tras el alumbramiento, mientras que esta alteración sólo se detectó en una de las 26 mujeres con Ac TPO negativos analizadas en el posparto (100% versus 3,8%; p= 0,074). Aunque a priori pudiera intuirse que, en este grupo de mujeres, la presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre incrementa el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posparto; dada la escasez de la muestra, son datos no valorables.



### **3 - PAPEL DE LOS AC ANTITIROGLOBULINA COMO PREDICTORES DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN Y POSPARTO INMEDIATO DE LAS MUJERES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL**

Para evaluar la utilidad de los Ac TG, como predictores de enfermedad tiroidea, durante la gestación y/ o posparto inmediato de las mujeres con diabetes mellitus pregestacional, se determinó la concordancia entre el porcentaje de mujeres con Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre y el porcentaje de mujeres con Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre.

En el grupo de pacientes con DM tipo 1 existía correlación en el 81,1% de los casos con un coeficiente kappa de concordancia de 0,45 (Tabla 19).

**Tabla 19**

Correlación entre el porcentaje de mujeres con Ac TPO + y Ac TG + en pregestación y/o 1er trimestre en mujeres con DM tipo 1

			Ac TG positivos en precon o 1er trimestre		Total
			no	si	
Ac TPO positivos en precon o 1er trimestre	no	Recuento	149	22	171
		% del total	68,7%	10,1%	78,8%
	si	Recuento	19	27	46
		% del total	8,8%	12,4%	21,2%
Total		Recuento	168	49	217
		% del total	77,4%	22,6%	100,0%

	Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Medida de acuerdo <u>Kappa</u>	<u>,448</u>	,073	6,599	,000
N de casos válidos	217			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

En el grupo de pacientes con DM tipo 2 existía correlación en el 90,7 % de los casos con un coeficiente kappa de concordancia de 0,53 (Tabla 20).

Tabla 20

Correlación entre el porcentaje de mujeres con Ac TPO + y Ac TG + en pregestación y/o 1er trimestre en mujeres con DM tipo 2

			Ac TG positivos en precon o 1er trimestre		Total
			no	si	
Ac TPO positivos en precon o 1er trimestre	no	Recuento	27	3	30
		% del total	84,4%	9,4%	93,8%
	si	Recuento		2	2
		% del total		6,3%	6,3%
Total		Recuento	27	5	32
		% del total	84.4%	15.6%	100.0%

	Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Medida de acuerdo <u>Kappa</u>	<u>,529</u>	,228	3,394	,001
N de casos válidos	32			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

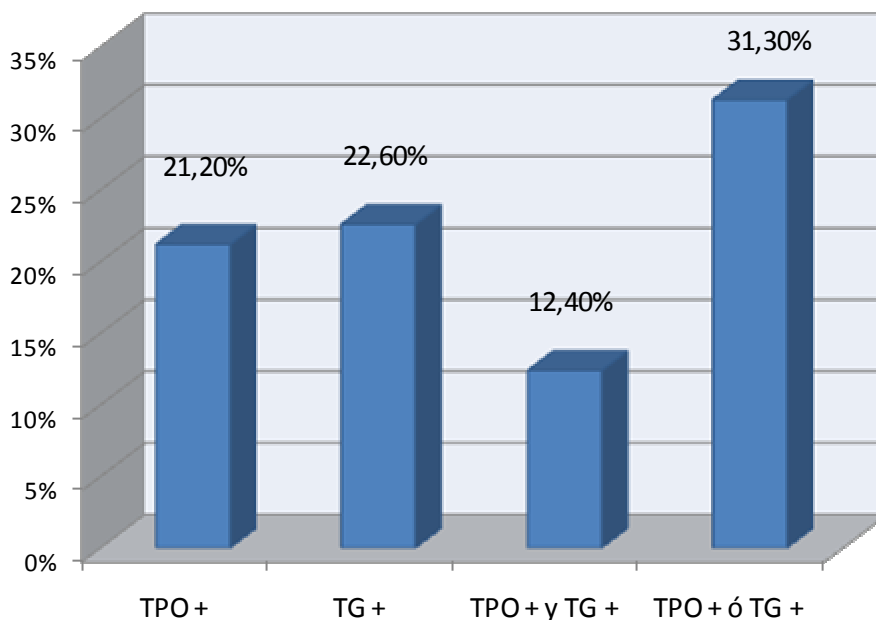
Teniendo en cuenta el tamaño muestral, en este apartado vamos a ceñir el análisis al grupo de pacientes con DM tipo 1 pregestacional.

En el gráfico 44 se puede ver el porcentaje de mujeres con DM tipo 1 que presentaban positividad en pregestación y/o primer trimestre a los distintos tipos de anticuerpos antitiroideos.

Dado que la concordancia entre los Ac TPO y Ac TG es moderada, se analizó la repercusión de la positividad de los Ac TG sobre la función tiroidea durante la gestación y posparto. Asimismo, también se analizó la repercusión de la combinación de ambos tipos de Ac (TPO ó TG positivo) sobre los parámetros mencionados.

#### Gráfico 44

Porcentaje de mujeres con DM tipo 1 con Ac antitiroideos positivos en pregestación y/o primer trimestre



Al igual que en el caso de los Ac TPO, se compararon las características basales de las mujeres con DM tipo 1 y Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre con aquellas que presentaban Ac TG negativos. Como puede verse en la tabla 21 no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En el caso de la combinación de la positividad para uno u otro Ac antitiroideo (Ac TPO o Ac TG) se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el antecedente de una ó mas gestaciones, ya que las pacientes con ambos Ac negativos presentaban con mayor frecuencia alguna gestación previa y en el antecedente de malformaciones, ya que las pacientes con ambos Ac negativos presentaban este antecedente con menor frecuencia (Tabla 22).

Tabla 21

Características basales de las pacientes con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TG

Variables analizadas	Total	TG +	TG -	p
N	217	49	168	–
Edad (años)	32,1 ± 4,0	32,6 ± 4,0	32,0 ± 4,0	0,334
IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 ± 3,0	23,3 ± 2,9	23,7 ± 3,0	0,461
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	13,1 ± 7,5	12,5 ± 7,4	13,2 ± 7,5	0,561
Edad al diagnóstico de la diabetes (años)	19,0 ± 7,9	20,0 ± 8,0	18,7 ± 7,8	0,298
Retinopatía diabética (%)	19,4	20,4	19	0,832
Nefropatía diabética (%)	4,1	4,1	4,2	0,999
Hipertensión arterial (%)	7,4	6,1	7,7	0,999
ISCI (%)	3,9	7,3	2,9	0,198
HbA1c basal (%)	6,9 ± 1,1	7,1 ± 1,3	6,9 ± 1,0	0,292
Otras enfermedades autoinmunes (%)	1,8	4,1	1,2	0,220
Una o más gestaciones previas (%)	57,1	53,1	58,3	0,512
Antecedentes de abortos de repetición (%)	0,5	0	0,6	0,999
Antecedentes de mortalidad perinatal (%)	1,4	2	1,2	0,538
Antecedentes de malformaciones (%)	3,2	6,1	2,4	0,192

Tabla 22

Características basales de las pacientes con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TPO ó Ac TG

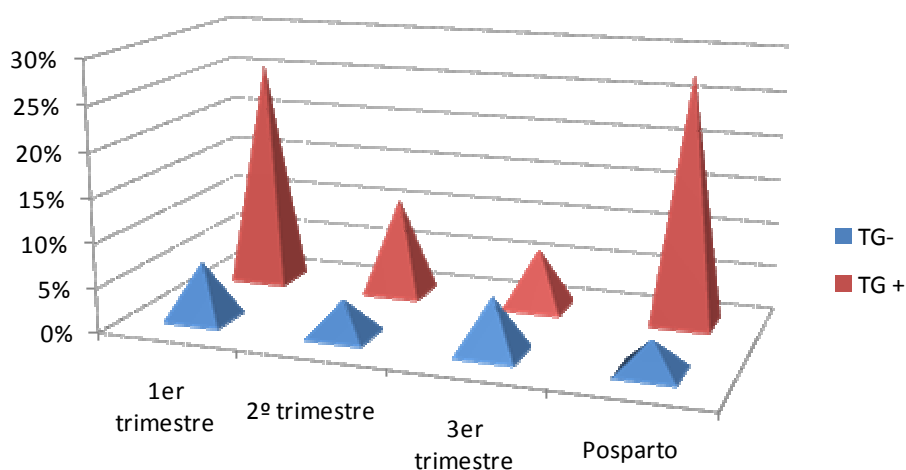
Variables analizadas	Total	TPO y/o TG +	TPO y TG -	p
N	217	68	149	–
Edad (años)	32,1 ± 4,0	32,3 ± 4,0	32,0 ± 4,1	0,609
IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 ± 3,0	23,1 ± 2,9	23,8 ± 2,9	0,120
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	13,1 ± 7,5	12,2 ± 7,7	13,4 ± 7,4	0,272
Edad al diagnóstico de la diabetes (años)	19,0 ± 7,9	20,0 ± 8,1	18,5 ± 7,8	0,189
Retinopatía diabética (%)	19,4	17,6	20,1	0,667
Nefropatía diabética (%)	4,1	4,4	4,0	0,999
Hipertensión arterial (%)	7,4	4,4	8,7	0,259
ISCI (%)	3,9	5,4	4,3	0,679
HbA1c basal (%)	6,9 ± 1,1	7,0 ± 1,3	6,9 ± 1,0	0,427
Otras enfermedades autoinmunes (%)	1,8	2,9	1,3	0,591
Una o más gestaciones previas (%)	57,1	47,1	61,7	<b>0,043</b>
Antecedentes de abortos de repetición (%)	0,5	0	0,7	0,999
Antecedentes de mortalidad perinatal (%)	1,4	2,9	0,7	0,232
Antecedentes de malformaciones (%)	3,2	7,4	1,3	<b>0,032</b>

La disfunción tiroidea durante la gestación fue significativamente superior en las mujeres con DM tipo 1 y Ac TG positivos (33,3% versus 15,1%;  $p = 0,009$ ). Analizado por trimestres la disfunción tiroidea fue significativamente superior en el primer trimestre en el grupo con Ac TG positivos (26,1% versus 6,6%;  $p=0,001$ ). En segundo y tercer trimestre no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

La frecuencia de alteración tiroidea en el posparto inmediato también fue significativamente superior en el grupo con Ac TG positivos (28,2% versus 3,6%,  $p= 0,001$ ) (Gráfico 45).

#### Gráfico 45

Frecuencia de alteración tiroidea durante la gestación y posparto en las mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TG



	TG-	TG +	p
1er trimestre	6,6%	26,1%	<b>0,001</b>
2º trimestre	4,1%	11,1%	0,133
3er trimestre	6,3%	6,8%	0,999
Posparto	3,6%	28,2%	<b>0,001</b>

En el grupo de mujeres con DM tipo 1 la presencia de Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre multiplica por 2,7 el riesgo de desarrollar alteración tiroidea durante la gestación (Tabla 23).

Respecto a la alteración tiroidea posparto, la presencia de Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre, en nuestra población, multiplica por 10,4 el riesgo de desarrollarla (Tabla 24); pero al igual que en el caso de los Ac TPO para detectar potenciales interacciones entre las variables, así como para eliminar aquéllas que actuaran como factores de confusión, las variables con diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos analizados (la edad, los niveles de TSH en primer y segundo trimestre, la presencia de Ac TPO positivos en primer trimestre o pregestación, la disfunción tiroidea gestacional, el tratamiento sustitutivo con levotiroxina y los Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre) se introdujeron en un modelo de regresión logística binomial.

Tabla 23

Ac TG positivos como factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea gestacional en las mujeres con DM tipo 1

		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	TG(1)	,998	,402	6,147	,013	2,713	1,232	5,970
	Constante	-1,726	,237	53,119	,000	,178		

Tabla 24

Ac TG positivos como factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto en las mujeres con DM tipo 1

		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	TG(1)	2,339	,578	16,371	,000	10,371	3,340	32,204
	Constante	-3,273	,456	51,620	,000	,038		

La edad, los niveles de TSH en el segundo trimestre, la disfunción tiroidea durante la gestación así como el tratamiento con levotiroxina (LT4)

durante la misma y los Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre perdieron la significación estadística en el análisis de regresión logística.

Sin embargo, los niveles de TSH en el primer trimestre y la presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre resultaron ser variables independientes manteniendo su significación estadística en el análisis multivariante (Tabla 25).

**Tabla 25**

Factores de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto en las mujeres con DM tipo 1 incluyendo la variable Ac TG positivos en el análisis de regresión logística

		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	TSH1	,660	,154	18,369	,000	1,936	1,431	2,618
	Constante	-4,009	,559	51,375	,000	,018		
Paso 2	<u>TPO(1)</u>	1,883	,653	8,311	,004	6,575	1,827	23,658
	<u>TSH1</u>	,600	,157	14,665	,000	1,823	1,341	2,478
	Constante	-4,665	,711	43,045	,000	,009		

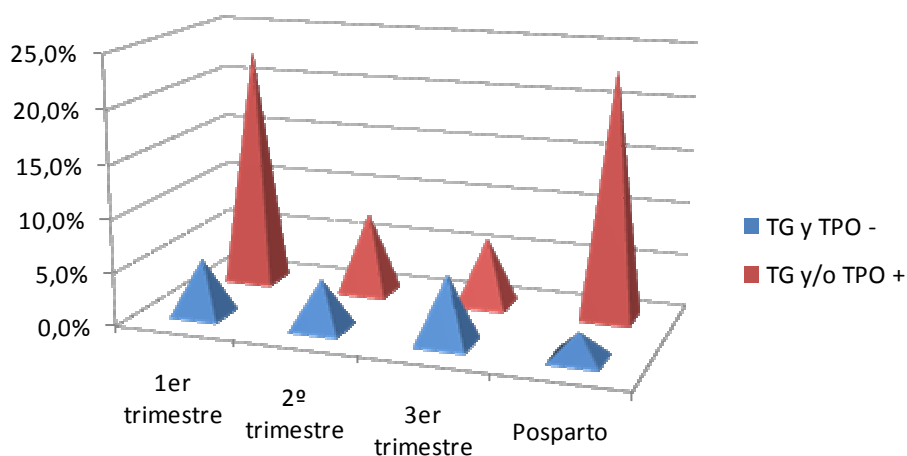
Si realizamos el análisis considerando como autoinmunidad tiroidea positiva el presentar positividad para uno u otro Ac (TPO y/o TG) los resultados son los que se detallan a continuación.

La disfunción tiroidea durante la gestación fue significativamente superior en las mujeres con DM tipo 1 y Ac TPO y/o Ac TG positivos (29,5% versus 14,0%;  $p= 0,012$ ). Analizado por trimestres la disfunción tiroidea fue significativamente superior en el primer trimestre en el grupo con Ac TPO y/o Ac TG positivos (23,1% versus 5,4%;  $p= 0,001$ ). En segundo y tercer trimestre no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

La frecuencia de alteración tiroidea en el posparto inmediato también fue significativamente superior en el grupo con Ac TPO y/o Ac TG positivos (23,6% versus 2,5 %,  $p= 0,001$ ) (Gráfico 46).

Gráfico 46

Frecuencia de alteración tiroidea durante la gestación y posparto en las mujeres con DM tipo 1 en función de la presencia de Ac TG y/ o Ac TPO positivos



	TG y TPO -	TG y/o TPO +	p
1er trimestre	5,4%	23,1%	<b>0,001</b>
2º trimestre	4,7%	7,8%	0,510
3er trimestre	6,4%	6,5%	0,999
Posparto	2,5%	23,6%	<b>0,001</b>

En el grupo de mujeres con DM tipo 1 la presencia de Ac TPO y/o Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre multiplica por 2,6 el riesgo de desarrollar alteración tiroidea durante la gestación (Tabla 26).

Respecto a la alteración tiroidea posparto la presencia de Ac TPO y/o Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre multiplica por 12,2 el riesgo de desarrollarla (Tabla 27); pero al igual que en los casos anteriores para detectar potenciales interacciones entre las variables, así como para eliminar aquéllas que actuaran como factores de confusión, las variables con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con y sin alteraciones tiroideas posparto (la edad, los niveles de TSH en primer y segundo trimestre, la presencia de Ac TPO positivos en primer trimestre o pregestación, la presencia de Ac TG positivos en primer trimestre o pregestación, la presencia



de Ac TPO y/o Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre, la existencia de disfunción tiroidea durante la gestación así como el tratamiento sustitutivo con levotiroxina durante la misma) se introdujeron en un modelo de regresión logística binomial.

Tabla 26

Ac TG y/o Ac TPO positivos como factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea gestacional en las mujeres con DM tipo 1

		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	TPO_O_TG(1)	,940	,384	6,005	,014	2,561	1,207	5,433
	Constante	-1,811	,262	47,931	,000	,163		

Tabla 27

Ac TG y/o Ac TPO positivos como factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto en las mujeres con DM tipo 1

		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	TPO_O_TG(1)	2,499	,665	14,115	,000	12,170	3,305	44,820
	Constante	-3,672	,585	39,455	,000	,025		

La edad, los niveles de TSH en el segundo trimestre, la disfunción tiroidea gestacional, el tratamiento con levotiroxina (LT4) durante la gestación, la presencia de Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre así como la combinación de ambos Ac antitiroideos (Ac TPO y/o Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre) perdieron la significación estadística en el análisis de regresión logística.

Sin embargo, los niveles de TSH en el primer trimestre y la presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre resultaron ser variables independientes manteniendo su significación estadística en el análisis multivariante (Tabla 28).

**Tabla 28**

Factores de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto en las mujeres con DM tipo 1 incluyendo la variable Ac TPO y/o Ac TG positivos en el análisis de regresión logística

		B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	TSH1	,677	,154	19,259	,000	1,969	1,455	2,664
	Constante	-4,101	,557	54,290	,000	,017		
Paso 2	<u>TPO(1)</u>	1,914	,653	8,582	,003	6,781	1,884	24,404
	<u>TSH1</u>	,614	,157	15,380	,000	1,848	1,360	2,512
	Constante	-4,758	,708	45,104	,000	,009		

# Discusión



## **DISCUSIÓN**

La presencia de autoinmunidad tiroidea positiva en las mujeres gestantes se ha relacionado no sólo con una mayor incidencia de disfunción tiroidea durante el embarazo y posparto, sino con mayor riesgo de complicaciones maternas y neonatales (Lazarus 2005, Männistö 2010).

En las mujeres con DM tipo 1, la frecuencia de autoinmunidad tiroidea es hasta tres veces superior que en la población general (Barker 2006; Velkoska 2010). Partiendo de la base de que el embarazo de estas mujeres es considerado de riesgo, resulta de vital importancia esclarecer la influencia que la autoinmunidad tiroidea ejerce sobre la gestación de estas pacientes, en cuanto a control metabólico, disfunción tiroidea, complicaciones maternas y neonatales.

### **DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA**

Antes de sacar conclusiones sobre el estudio realizado en nuestra población, hay que evaluar las características de éste, ya que diferencias metodológicas pueden provocar divergencias en los resultados obtenidos en comparación con estudios previos.

Cuando se planteó la realización de este estudio, se enfocó como un estudio de cohortes retrospectivo, para objetivar la influencia que los anticuerpos antitiroperoxidasa ejercían sobre el embarazo y posparto de las mujeres con diabetes mellitus pregestacional, atendidas en la Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital La Paz. Aunque esta Unidad llevaba en funcionamiento desde finales de los años 70, el registro sistemático de la función tiroidea a lo largo de los diferentes trimestres de la gestación y posparto inmediato no se puso en marcha hasta finales de los años 90; por lo que, teniendo en cuenta que el inicio de la recogida de datos comenzó a finales de 2008, se consideró realizar el análisis sobre las gestantes valoradas en la Unidad en los últimos 10 años.

La principal limitación del estudio deriva de su carácter retrospectivo, lo que condiciona menor sistematización en la recogida de datos con la consiguiente potencial pérdida de información. El hecho de que parte de las pacientes no pertenecieran al área Sanitaria del Hospital La Paz influyó negativamente en cuanto a la recogida de datos ya que en algunos casos la primera revisión posparto la hacían ya en su Hospital de origen.

Aunque los datos referidos en la literatura hacen mención a diabetes mellitus pregestacional tipo 1, se decidió no excluir al grupo de mujeres con DM tipo 2 por su potencial interés puesto que el comportamiento, en cuanto a la autoinmunidad, de éste último grupo es semejante al de la población general (Kasim 1984) . No obstante, dado el escaso número de pacientes con DM tipo 2 pregestacional, la interpretación de los resultados obtenidos en este grupo es muy limitada.

El 21,2% de las mujeres con DM tipo 1 pregestacional presentaba Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre frente al 6,3% de las mujeres con DM tipo 2; esta frecuencia es similar a la publicada por Gallas en 2002 (20,8%) y discretamente inferior a otros estudios (35% y 32% respectivamente en los estudios publicados por Fernández-Soto en 1997 y por Vestgaard en 2008). El diseño de nuestro estudio en cuanto a número de pacientes y periodo analizado se asemeja al de Gallas (2002), por lo que se puede concluir que los resultados son concordantes con los de la literatura preexistente. En los otros dos estudios mencionados, existían diferencias en cuanto al número de pacientes incluidas (en el caso de Fernández- Soto (1997) se analizó sólo 20 pacientes) y al periodo evaluado (en el caso de Vestgaard (2008) el análisis se realizó únicamente durante el embarazo sin evaluación previa ni posterior a la gestación).

Se comprobó asimismo que el porcentaje de mujeres con Ac TPO positivos decrecía a lo largo de la gestación para volver a aumentar en el posparto. La media de Ac TPO positivos seguía la misma tendencia.

Como se sabía por trabajos anteriores (Glinoe 1990, Gallas 2002) los niveles de T4 libre tienden a disminuir a lo largo de la gestación mientras que los niveles de TSH aumentan de forma gradual manteniéndose dentro del rango de la normalidad. Esta tendencia se ve incrementada en presencia de Ac

TPO positivos como se demostrará en el apartado en el que se analiza la repercusión de la autoinmunidad sobre la función tiroidea.

Una vez estudiada la población no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, tiempo de evolución de la diabetes, presencia de otras enfermedades autoinmunes, grado de control metabólico antes de la gestación....etc., entre las mujeres con DM tipo 1 con Ac TPO positivos frente a las que presentaban Ac TPO negativos; sólo se objetivó mayor número de primigestas en el grupo con autoinmunidad positiva. Este hallazgo, a priori, no determina que los grupos no sean comparables. Partiendo de la premisa de que las mujeres con Ac TPO positivos, ya en la primera gestación, tienen mayor riesgo de disfunción tiroidea, en caso de que la alteración tiroidea fuera definitiva, estas mujeres ya no serían candidatas a entrar en nuestro estudio por lo es más probable encontrar mayor número de primigestas en el grupo con autoinmunidad tiroidea positiva.

Un hecho a tener en cuenta, fue la recomendación a partir de 2006, por parte de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia junto con otras sociedades científicas, del uso universal de suplementos de yoduro potásico durante la gestación y lactancia. La determinación de la yoduria, de forma sistemática, no estaba implantada en nuestro hospital en ese momento; no obstante, es necesario observar que la yoduria media en gestantes no se considera un buen indicador de yododeficiencia por varias razones. La primera de ellas es que debido al aumento del filtrado glomerular, la yoduria está aumentada pudiendo enmascarar el estado real de yododeficiencia y la segunda es que la yoduria no es estable durante la gestación tendiendo a disminuir a lo largo de la misma, por lo que se necesitarían curvas trimestrales realizadas en una población yodosuficiente para poder establecer los límites (Stillwell 2008). Tampoco se pudo disponer de otras medidas como la TSH neonatal o el cociente T4/T3 a lo largo de la gestación para valorar el grado de yododeficiencia.

Asumiendo la adecuada adherencia de las pacientes a los suplementos de yoduro pautados, en un primer momento, se cuestionó la conveniencia de incluir a las gestantes valoradas en los dos últimos años del periodo de nuestro

estudio (2007 y 2008) por si esta diferencia pudiera repercutir en la función tiroidea durante la gestación y posparto. Pero, dado que el objetivo principal de nuestro trabajo era valorar el papel de los Ac TPO durante la gestación y posparto, tras comprobar que no existían diferencias en cuanto al uso de suplementos yodados entre las gestantes con y sin autoinmunidad tiroidea positiva se desestimó excluirlas del estudio.

En cuanto al grupo de pacientes con DM tipo 2 no se detectaron diferencias en las características basales en función de la positividad a los Ac TPO

1) VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LOS AC TPO DURANTE EL EMBARAZO Y POSPARTO DE LAS MUJERES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL

Respecto al grado de control glucémico, en pacientes con DM tipo 1 pregestacional, existen en la literatura datos contradictorios. A diferencia de los resultados obtenidos por Bech (1991) y Fernández-Soto (1997), en nuestro trabajo la HbA1c no fue significativamente superior a lo largo de la gestación y en el posparto inmediato en las pacientes que presentaban Ac TPO positivos en pregestación o primer trimestre. Asimismo, tampoco se objetivó incremento en los requerimientos de insulina ni mayor frecuencia de hipoglucemias graves.

Varias son las teorías, que postulan los citados autores, para justificar el deterioro del control glucémico y el aumento de necesidades de insulina de las pacientes con diabetes mellitus pregestacional en presencia de Ac TPO positivos. Una de las hipótesis es que los anticuerpos “per se” contribuirían de forma directa a aumentar la resistencia insulínica relativa existente en el embarazo normal, o que simplemente funcionarían como marcadores de una respuesta inmune generalizada que condicione aumento de la insulinoresistencia. Por otro lado, se apoyan en trabajos como el de Vojvodic (1993), en el que la presencia de hipotiroidismo autoinmune se identifica como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional, para validar sus resultados y justificar el potencial papel de la autoinmunidad tiroidea como factor causante de deterioro del control glucémico.

En este sentido, nuestros resultados son concordantes con los publicados por Gerstein (1993) y posteriormente por Gallas (2002) y Vestgaard (2008); que como se ha dicho previamente, sobre todo en el caso de Gallas, cuentan con un diseño similar al nuestro en cuanto a periodo analizado y número de pacientes.

En las mujeres con diabetes mellitus pregestacional tipo 2 tampoco se observó deterioro del control glucémico, registrado como aumento de HbA1c y/o aumento de requerimientos insulínicos durante la gestación y posparto, en presencia de Ac TPO positivos. No se observaron hipoglucemias graves en



ninguno de los dos grupos por lo que no se pudieron extraer conclusiones a este respecto.

Existen numerosos trabajos publicados en población gestante sin patología conocida que analizan la relación entre la presencia de anticuerpos antitiroideos y la aparición de complicaciones obstétricas. Algunos estudios (Glinoeer 1994; Ghafoor 2006; Negro 2006) relacionan la presencia de anticuerpos antitiroideos con una mayor frecuencia de parto pretérmino mientras que otros más recientes (Iijima 1997; Cleary-Goldman 2008; Männistö 2009; Haddow 2010; Abassi 2010) no han objetivado esta asociación; si bien en algunos casos se ha detectado un incremento en la frecuencia de ruptura prematura de membranas producida por un proceso inflamatorio generalizado en el contexto de la autoinmunidad tiroidea positiva y que podría explicar una mayor tendencia a la prematuridad en las pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos. En ninguno de los estudios mencionados se ha observado incremento en la incidencia de hipertensión arterial y preeclampsia en los embarazos de mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva.

Con respecto a la población con diabetes mellitus pregestacional sólo se valoró la presencia de complicaciones obstétricas en los estudios de Fernández-Soto (1997) y de Vestgaard (2008).

De forma concordante con los datos ya existentes en la literatura, en nuestro estudio, no se objetivó aumento en la frecuencia de las complicaciones obstétricas analizadas (HTA, preeclampsia, hidramnios, parto prematuro y tasa de cesárea) en las mujeres con DM tipo 1 pregestacional y Ac TPO positivos. Las infecciones genito-urinarias durante la gestación, paradójicamente, fueron más frecuentes en las mujeres con Ac TPO negativos pero la diferencia no alcanzó la significación estadística; considerando que la autoinmunidad implica una disregulación del sistema inmune, lo esperable es que las infecciones fueran más frecuentes en el grupo con anticuerpos positivos, no obstante en la patogenia de las infecciones genito-urinarias pueden contribuir otra serie de factores (anatómicos, higiénicos...) que no se tuvieron en cuenta para el análisis.

Al igual que en el trabajo de Vestgaard (2008) no se observaron diferencias en cuanto a la ganancia ponderal durante la gestación en función de la autoinmunidad tiroidea.

En el grupo de mujeres con DM tipo 2 tampoco se observaron diferencias en cuanto a complicaciones obstétricas y ganancia ponderal en función de la positividad de los Ac TPO.

Se sabe que los Ac TPO atraviesan la placenta pero su efecto sobre el crecimiento fetal y el subsecuente desarrollo es desconocido. La implicación de los Ac antitiroideos en la aparición de complicaciones neonatales ha sido ampliamente analizada en población general gestante.

En un estudio publicado por Männistö (2009) la presencia de Ac TPO positivos durante el primer trimestre del embarazo se relacionó con una mayor incidencia de mortalidad perinatal; sin embargo, Abassi (2010) no objetivó dicha asociación. En ninguno de los dos trabajos la incidencia de otras complicaciones neonatales se vió incrementada por la positividad de los Ac TPO durante la gestación.

En las mujeres con DM tipo 1 pregestacional sólo tres estudios han analizado la relación entre los Ac TPO positivos durante la gestación y la aparición de complicaciones neonatales (Bech 1991; Fernández-Soto 1997; Vestgaard 2008); sin embargo, hasta el momento actual, no tenemos constancia de la publicación de ningún trabajo, en el que como Abassi (2010) en población general gestante, se analicen no sólo variables de biometría fetal (índice pondero-fetal, macrosomía, LGA y CIR) y edad gestacional (prematuridad); sino también incidencia de complicaciones neonatales de índole metabólico (hipocalcemia, hipoglucemia, policitemia e hiperbilirrubinemia), infeccioso (sepsis), síndrome de distrés respiratorio así como incidencia de malformaciones.

En 1991 Bech concluyó que los hijos de madres diabéticas con Ac TPO positivos presentaban una edad gestacional y un índice pondero fetal estadísticamente inferior a los de aquéllas con autoinmunidad tiroidea negativa.

En nuestro caso, de forma concordante con lo publicado por Vestgaard (2008), no se observaron diferencias en cuanto a la biometría fetal (peso medio,

índice pondero fetal, macrosomía, LGA o CIR) ni en cuanto a variables relacionadas con la macrosomía (trauma obstétrico). Tampoco se objetivaron diferencias en cuanto a la edad gestacional (tasa de prematuridad) ni en la frecuencia de Exitus fetal en función de la presencia de Ac TPO positivos.

Fernández-Soto (1997), basándose en los resultados de publicaciones previas (Glinoe 1991), atribuyó la ausencia de relación detectada entre la presencia de Ac TPO positivos y la incidencia de complicaciones neonatales al escaso número de pacientes incluidas en su estudio; hipótesis desestimada a la vista de trabajos posteriores con mayor número de pacientes.

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados en cuanto a la frecuencia de síndrome de distrés respiratorio, sepsis y de complicaciones neonatales metabólicas (hipocalcemia, hipoglucemia, policitemia, hiperbilirrubinemia). Cabe puntualizar que ninguno de los hijos de las mujeres con Ac TPO positivos presentó hipoglucemia neonatal pero esta diferencia a favor de la positividad de los Ac TPO no fue estadísticamente significativa. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de malformaciones si bien es preciso considerar que dada la baja incidencia de éstas, tanto en el grupo con Ac TPO positivos como en el grupo con Ac TPO negativos, es difícil extraer conclusiones al respecto; se precisan estudios con mayor número de pacientes que corroboren estos hallazgos.

Es preceptivo reseñar que para paliar en parte el escollo de la baja prevalencia de malformaciones, en el análisis realizado se consideraron únicamente dos categorías: presencia o ausencia de malformaciones, independientemente del grado y localización de las mismas.

En el grupo con DM tipo 2 no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las complicaciones neonatales analizadas pero es difícil inferir conclusiones a la vista de estos resultados por el escaso número de pacientes analizadas.

Como se sabe por estudios anteriores (Glinoe 1990), dado el aumento de las concentraciones de la proteína transportadora de tiroglobulina, del paso transplacentario de T4 libre y del incremento del “turnover” de T4 libre por aumento de la actividad de la desyodasa placentaria tipo III; durante el

embarazo, la T4 libre de forma fisiológica tiende a descender mientras que la TSH tiende a aumentar dentro de los límites de la normalidad. Dicha tendencia se ve incrementada en presencia de Ac TPO positivos, siendo en estos casos más frecuente la aparición de disfunción tiroidea durante la gestación.

En nuestro caso, en el grupo de mujeres con DM tipo 1 pregestacional, los niveles de T4 libre fueron inferiores a lo largo de todo el embarazo en el grupo con Ac TPO positivos pero esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa en el segundo trimestre.

Considerando el agotamiento progresivo de las reservas de tiroxina como causa de este hallazgo, cabría pensar que lo lógico es que esta diferencia se mantuviera en el tercer trimestre, pero el inicio del funcionamiento del tiroides fetal podría amortiguar esta caída. El único estudio de diseño similar publicado por Gallas (2002) sólo valoró estos parámetros en el primer y último trimestre y aunque se observa una caída exponencial de los niveles de T4 libre no es posible saber si en el segundo trimestre esa diferencia con respecto al grupo con Ac TPO negativos fue también estadísticamente significativa.

Al igual que en estudios anteriores (Fernández-Soto 1997, Gallas 2002, Vestgaard 2008) los niveles de TSH fueron superiores en el grupo con Ac TPO positivos siendo esta diferencia estadísticamente significativa en el primer trimestre del embarazo. Al hilo de esto, es preciso mencionar el hecho de que el nivel de TSH en el primer trimestre, como se comentará posteriormente, constituye un marcador de riesgo independiente de la autoinmunidad tiroidea para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto.

La incidencia global de disfunción tiroidea durante el embarazo en el grupo de mujeres con DM tipo 1 pregestacional (incluyendo gestantes con Ac TPO positivos y con Ac TPO negativos) fue del 19,3% coincidiendo con lo publicado por Gallas en 2002 (19,4%) y próximo a los porcentajes obtenidos por Jovanovic-Peterson en 1988 (16%), Fernández- Soto en 1997 (15%) y Vestgaard en 2008 (17%). Por el contrario, las incidencias de disfunción tiroidea gestacional detectadas por Bech (1991) y Alvarez-Marfany (1994) fueron significativamente más bajas, en el primer caso del 0% y en el segundo

caso del 5%. Es importante reseñar que el objetivo de estos dos trabajos era la detección de disfunción tiroidea posparto, por lo que el estudio de la función tiroidea durante la gestación se hizo en un momento puntual de la misma y no analizando la evolución a lo largo de los distintos trimestres.

La incidencia de disfunción tiroidea durante la gestación en el grupo de mujeres con DM tipo 2 pregestacional fue del 7,1% cifra concordante con los trabajos publicados en población gestante no diabética (Gray 1980; Kuijpers 1998); pudiendo inferirse, por tanto, que la disfunción tiroidea durante la gestación es de dos a tres veces más frecuente en las mujeres con DM tipo 1 que en la población general como se había demostrado previamente (Gallas 2002).

El tipo de alteración tiroidea más frecuente, en las mujeres con DM tipo 1 pregestacional durante el embarazo, fue el hipotiroidismo subclínico (8,8%) seguido del hipertiroidismo subclínico (6,1%), hipotiroidismo franco (3,9%) e hipertiroidismo franco (0,6%). La alta frecuencia de hipertiroidismo subclínico puede ser explicada en parte por haber incluido todos los casos detectados sin desestimar aquellos hipertiroidismos subclínicos autolimitados al primer trimestre y que podrían haberse considerado como hipertiroidismos fisiológicos del embarazo (en 5 de las 11 mujeres diagnosticadas de hipertiroidismo subclínico éste se circunscribió al primer trimestre del embarazo).

Si tenemos en cuenta la presencia de Ac TPO, la frecuencia de disfunción tiroidea durante la gestación, como presuponíamos por trabajos anteriores (Fernández Soto 1997, Gallas 2002; Vestgaard 2008), fue significativamente superior (42,9 versus 19,2%) en las mujeres con Ac TPO positivos. Considerando cada trimestre por separado, esta diferencia fue estadísticamente significativa únicamente en el primer trimestre a expensas del hipotiroidismo tanto subclínico como franco (13,3 versus 2,4% y 8,9 versus 0,6% respectivamente).

Existen numerosos trabajos publicados sobre disfunción tiroidea posparto, la incidencia de esta patología varía mucho según los estudios con cifras que oscilan en población general entre el 1,1 y el 16,7% (Alvarez-Marfany

1993; Nicholson 2006). En población española existen tres grandes estudios con una horquilla de incidencia que va del 6,5% del estudio de García Mayor (1999) en población gallega al 15,9% de Jaén Díaz (2008) en Toledo pasando por el 7,8% publicado por Lucas (2000) en población catalana.

Estas diferencias en cuanto a la incidencia pueden ser explicadas por varias razones. La primera y fundamental es la utilización de distintos criterios para definir lo que se considera como caso de disfunción tiroidea posparto. Algunos estudios sólo incluyen los casos de disfunción tiroidea clínica o franca mientras que la mayoría agrupan tanto los casos de disfunción tiroidea clínica como subclínica.

En general sólo se tienen en cuenta los casos nuevos excluyendo aquéllos que ya presentaban disfunción tiroidea gestacional, por lo que los datos se expresan como incidencia; pero en otras ocasiones se incluyen también los casos de disfunción tiroidea gestacional que muestran alteraciones de la función tiroidea en el posparto o se desconoce la función tiroidea de las pacientes durante el embarazo, por lo que en ambos casos se hace referencia a la prevalencia; existiendo dudas, a veces, sobre el criterio aplicado.

La utilización de distintos rangos de referencia para las hormonas tiroideas es otro punto fundamental que puede justificar esta disparidad. Partiendo de la base de que cada laboratorio tiene su propio rango de normalidad, existe controversia sobre si en la población gestante se deben usar otros rangos de referencia (Stricker 2007; Bocos-Terraz 2009). Según los rangos que se apliquen, como es de suponer, las incidencias variarán.

Otra causa importante a la que se puede atribuir esta variabilidad es el distinto tiempo de seguimiento (Gerstein 1992). Es necesario tener en cuenta que la mayor parte de los casos de disfunción tiroidea posparto se producen a los 6 meses del alumbramiento, aunque pueden aparecer casos hasta el primer año posparto; esto trae implícito que aquellos estudios con periodos de seguimiento inferiores a 6 meses tras el parto pueden tener infraestimada la incidencia. De hecho, en un trabajo sobre epidemiología de la disfunción tiroidea posparto publicado por Lucas (2004) se objetivó que la mayor densidad de incidencia de la tiroiditis posparto se producía a los 6 meses del mismo (0,8% en el primer mes; 5,3% en el tercer mes y 7,8% a los 6 meses posparto).

Por último, aunque se ha demostrado en varios estudios (Reinhardt 1998; Nøhr 2000; Arena 2007) que la utilización de suplementos de yodo no incrementa el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posparto, existen opiniones en contra sustentadas en otros trabajos (Rebagliato 2010). Esto unido a la inexistencia de homogeneidad en cuanto al uso sistemático de los suplementos de yodo (hasta 2006 no existía la recomendación general de su uso por las distintas sociedades científicas) y la falta de información sobre el estado real de yodosuficiencia de las pacientes (no se realizaron controles de yoduria de forma habitual) hace que este factor deba ser considerado como potencial causa de incidencias variables.

En la población con DM tipo 1 se mantiene esta variabilidad en cuanto a la incidencia de disfunción tiroidea posparto, con cifras que oscilan del 10,5 al 38% (Bech 1991; Gerstein 1993; Alvarez-Marfany 1994; González-Jiménez 1997; Fernández Soto 1997; Gallas 2002; Triggiani 2004).

Al igual que en las mujeres gestantes no diabéticas el periodo de seguimiento posparto, así como la exclusión o no de las mujeres con disfunción tiroidea en la gestación son los motivos fundamentales que podrían justificar esta disparidad. Y así, la frecuencia más baja de disfunción tiroidea posparto (10,5%) corresponde a la publicada por Bech (1991), que realizó el análisis en el posparto inmediato y que no consideró a las mujeres con alteración tiroidea durante la gestación, haciendo por tanto referencia a la incidencia y no a la prevalencia de disfunción tiroidea posparto. Los otros dos trabajos con las frecuencias más bajas de disfunción tiroidea posparto (13,3% y 15%; Triggiani 2004 y Fernández-Soto 1997, respectivamente) también tuvieron periodos de seguimiento inferiores a 6 meses tras el parto. Por el contrario, aquellos trabajos que prolongaron el tiempo de seguimiento hasta el primer año posparto obtuvieron las incidencias más altas de disfunción tiroidea posparto (25% y 38%; Alvarez-Marfany 1994 y Gallas 2002, respectivamente).

Sin embargo, existen dos trabajos con periodos de seguimiento limitados al primer semestre tras el parto, que muestran frecuencias de disfunción tiroidea posparto del 25% (Gerstein 1993; González-Jiménez 1997), similares a alguno de los estudios con seguimientos mas prolongados. La explicación más plausible parece que es la definición de caso de disfunción tiroidea

posparto que se hace en cada uno de ellos; de forma que en estos últimos se hacía referencia a la prevalencia, mientras que en los casos anteriores sólo se consideraron casos nuevos expresados como incidencia.

No obstante, aparte de las razones mencionadas, pueden existir otros factores que influyan en la observación de distintas frecuencias de disfunción tiroidea posparto como es el lugar de origen de las pacientes.

Con respecto a la utilización de los suplementos yodados y su posible implicación como factor de riesgo de disfunción tiroidea posparto, en ninguno de los estudios publicados en mujeres con DM tipo 1 pregestacional se registró este dato ni se valoró el estado de yodación de las pacientes mediante yoduria. Según el lugar de origen de la población estudiada se asume un estado u otro de yodación que podría condicionar diferencias en cuanto a la variable que nos ocupa, aunque como se ha dicho previamente el papel de los suplementos de yodo en el desarrollo de disfunción tiroidea posparto es un tema muy debatido (Nøhr 2000, Arena 2007, Rebagliato 2010).

La prevalencia de disfunción tiroidea posparto en las mujeres con DM tipo 1 pregestacional de nuestro estudio fue del 9,1%, cifra bastante inferior a lo publicado hasta ahora. El tipo de disfunción tiroidea posparto más frecuente fue el hipertiroidismo subclínico (5,1%) , lo que concuerda con lo esperable si tenemos en cuenta que en las primeras semanas tras el parto la forma más frecuente de alteración tiroidea es el hipertiroidismo seguido o no de una fase de hipotiroidismo. En el trabajo de Gallas (2002) el hipertiroidismo tanto clínico como subclínico experimentan un aumento importante en los primeros tres meses posparto para luego descender a favor del hipotiroidismo.

Desde nuestro punto de vista, la diferente prevalencia de disfunción tiroidea posparto observada en nuestro estudio con respecto a publicaciones anteriores, viene determinada fundamentalmente por la cronología de la revisión posparto. Si tenemos en cuenta que el pico de incidencia de la disfunción tiroidea posparto se produce a los 6 meses del alumbramiento (Lucas 2000), nuestra incidencia puede estar infraestimada ya que las pacientes que se muestran eutiroideas entre el primer y el tercer mes posparto pueden desarrollar una disfunción tiroidea posparto meses después. De hecho,



la determinación analítica posparto en nuestro caso se hizo de media a los 40 días del parto.

La otra limitación de nuestro estudio es la pérdida de casos, de las 212 mujeres con DM tipo 1 pregestacional incluidas al inicio, sólo 176 acudieron a la revisión posparto por lo que se produjo una pérdida del 17% de los casos. El motivo fundamental que justifica esta pérdida de casos, en nuestra opinión, es el hecho de que las pacientes que procedían de otros centros y que habían sido derivadas a la Unidad de Diabetes y Embarazo de nuestro hospital, con frecuencia retomaron el seguimiento en sus centros de origen ya en la primera revisión posparto. Aunque es cierto que este hecho, a priori, sólo influiría en el número total de pacientes analizadas y no en el porcentaje de disfunción tiroidea posparto; queda la duda de saber si en ese grupo de pacientes existía una mayor densidad de casos de alteración tiroidea posparto que condicionara un aumento de la incidencia total.

Es necesario, asimismo, reseñar que en nuestro caso, los datos han sido expresados como prevalencia, sin excluir a aquellas pacientes que habiendo presentado disfunción tiroidea a lo largo de la gestación presentaban alteraciones de la función tiroidea en el posparto; por lo que la incidencia, si excluimos a estas pacientes sería del 3,4% (10 de las 16 pacientes con disfunción tiroidea posparto presentaron también disfunción tiroidea en el embarazo).

Todos estos problemas, derivan en gran parte del carácter retrospectivo del estudio y constituyen un punto de partida para sentar las bases de futuros estudios prospectivos que permitan validar y/o contradecir las conclusiones obtenidas en el estudio que nos ocupa.

De los resultados de nuestro trabajo, podemos deducir el papel de los AcTPO positivos en pregestación y/o primer trimestre como marcador de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto, observándose una diferencia de prevalencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (25,6% versus 4,4%;  $p < 0,001$ ). Posteriormente analizaremos ampliamente el valor

predictivo positivo de los Ac TPO determinados en pregestación y/o primer trimestre.

En el grupo de mujeres con DM tipo 2 pregestacional es difícil extraer conclusiones, ya que al escaso número de pacientes incluidas en el estudio se suma una pérdida del 13,5% de casos para el análisis tras el parto. En el posparto una de las 26 mujeres con Ac TPO negativos y la única con Ac TPO positivos desarrollaron disfunción tiroidea.

Por tanto, aunque intuitivamente sí parece que, en las mujeres con DM tipo 2 pregestacional de nuestro estudio, el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea en el posparto está incrementado por la presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre, por las razones que se esgrimieron previamente no podemos confirmar tal circunstancia.

## 2) FACTORES CONDICIONANTES PARA EL DESARROLLO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA DURANTE LA GESTACIÓN Y POSPARTO INMEDIATO DE LAS MUJERES CON DM PREGESTACIONAL

El riesgo de desarrollar disfunción tiroidea durante la gestación, al igual que en algunos trabajos previos (Fernández Soto 1997; Vestgaard 2008), parece estar en relación con la presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre; en nuestro caso la probabilidad de que una paciente con DM tipo 1 pregestacional y Ac TPO positivos presente alteración tiroidea durante la gestación es tres veces superior que si tuviera Ac TPO negativos. Sin embargo, el valor predictivo positivo de esta variable es bajo (26 %), lo que significa que deben existir otras variables implicadas en el desarrollo de esta patología.

A diferencia de los dos estudios mencionados, Gallas (2002) no encontró relación entre la presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre y el desarrollo de disfunción tiroidea durante la gestación. Se justifica la discordancia con lo ya publicado por la ausencia de valoración de función tiroidea pregestación en este último caso.

En nuestro estudio, un gran porcentaje de pacientes fueron valoradas antes de la gestación excluyéndose aquellos casos que ya presentaban disfunción tiroidea; si bien es cierto que las pacientes sin valoración pregestacional que presentaron alteración tiroidea en el primer trimestre no fueron excluidas, quedando la duda de si esa alteración ya estaba presente antes de la concepción.

En trabajos realizados en población gestante no diabética se han identificado otros factores como marcadores de riesgo de desarrollo de alteración tiroidea durante la gestación, como son la historia personal de enfermedad tiroidea pregestación, presencia de otras enfermedades autoinmunes y antecedentes familiares de enfermedad tiroidea (Brent 2007; Kennedy 2010). En nuestro caso, todas las pacientes eran de alto riesgo por presentar DM tipo 1; no obstante, no se objetivaron diferencias

significativas en función de la presencia de otras enfermedades autoinmunes distintas de la diabetes, hecho que podría justificarse por la baja prevalencia de las enfermedades autoinmunes registradas (enfermedad de Addison , celiaquía, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido...), de modo que al excluir la diabetes como antecedente de enfermedad autoinmune estas diferencias observadas en población gestante no diabética desaparecen.

Las otras dos variables mencionadas no pudieron analizarse, ya que las mujeres con antecedentes de enfermedad tiroidea pregestacional se excluyeron de nuestro estudio y los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea no fueron recogidos.

De los principales estudios realizados para identificar a las gestantes con mayor riesgo de desarrollar disfunción tiroidea en el posparto, se desprende que la positividad de los Ac TPO durante el embarazo podría ser un parámetro de cierta utilidad. Sin embargo, el valor predictivo positivo de los Ac TPO detectados durante el embarazo es relativamente bajo (del 32 al 50%) mientras que un porcentaje variable de gestantes con Ac TPO negativos desarrollan disfunción tiroidea posparto (Lazarus 1998; Amino 1999; Stagnaro-Green 2002). Parece, por tanto, que existirían dos tipos de disfunción tiroidea posparto, una autoinmune en la que estarían implicados los Ac TPO y otra no autoinmune de causa desconocida.

El hecho de que sólo el 50% de las pacientes con Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre desarrollen disfunción tiroidea posparto, ha empujado a la búsqueda de otros parámetros que mejoren el valor predictivo positivo de estos anticuerpos como son la medición de tiroglobulina sérica (Parkes 1992), la valoración ecográfica de la glándula tiroidea (Adams 1992) o la medición de la activación del complemento originada por los Ac TPO (Parkes 1995).

Se sabe que en el primer trimestre de la gestación, la detección de Ac TPO es más frecuente y sus títulos son más elevados, por lo que la sensibilidad de los Ac TPO positivos para predecir el desarrollo posterior de disfunción tiroidea posparto durante este periodo se considera alta. En cambio, la detección de Ac TPO al final del embarazo es más infrecuente,

por lo que la sensibilidad de su detección en este período es baja, aunque su especificidad es superior.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, parece que el valor predictivo positivo al igual que la sensibilidad de los Ac TPO dependen del momento de la gestación en la que se efectuó la determinación.

Corroborando este hecho, Kuijpers (1998) publicó un trabajo en el que se valoraban los Ac TPO en los distintos trimestres de la gestación y posparto, concluyendo que el mejor momento para determinar los Ac TPO es el primer trimestre si lo que se requiere es una prueba de elevada sensibilidad y que, sin embargo, si lo que se requiere es una prueba con un alto valor predictivo positivo para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto la determinación de Ac TPO debe realizarse en el tercer trimestre o posparto inmediato.

Otros factores, recogidos en la literatura, que podrían estar implicados en el desarrollo de disfunción tiroidea posparto son el hábito tabáquico, que parece desarrollar un papel como precipitante del proceso (Kuijpers 1998), la lactancia materna como factor protector, la edad y determinada susceptibilidad genética entre otros.

En este sentido, el citado trabajo realizado por Kuijpers (1998) demostró que el valor predictivo positivo de los Ac TPO mejoraba discretamente si se tenían en cuenta dos de las variables anteriormente mencionadas como son el tabaco y la lactancia artificial, ambas relacionadas con mayor riesgo de disfunción tiroidea posparto.

Partiendo de estas premisas, comparamos las características basales de las pacientes con DM tipo 1 pregestacional que desarrollaron disfunción tiroidea posparto con las de aquéllas que se mantenían eutiroideas en el posparto inmediato, objetivándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, los Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre, el nivel de TSH en el primer y segundo trimestre, la presencia de disfunción tiroidea durante la gestación así como el tratamiento sustitutivo con levotiroxina durante la misma.

Las variables con significación estadística en el análisis univariante se incluyeron en un modelo de regresión logística para eliminar posibles

variables de confusión y tan sólo los Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre y el nivel de TSH en primer trimestre resultaron ser variables independientes relacionadas con el desarrollo de disfunción tiroidea posparto.

En nuestro caso la presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre multiplicaba por 6,8 el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posparto pero el valor predictivo positivo resultó ser incluso más bajo (26%) que lo publicado previamente en población gestante con diabetes mellitus pregestacional (Alvarez Marfany 1994 y Gallas 2002; 33 y 36% respectivamente).

Si como en el caso de Kuijpers (1998), valoramos la positividad de Ac TPO en el tercer trimestre y posparto inmediato como marcadores de riesgo de disfunción tiroidea posparto la sensibilidad de la prueba desciende, aumentando el valor predictivo positivo de forma discreta al 28 y 38% respectivamente.

Consideramos que, a pesar de que la disfunción tiroidea posparto no es una patología grave, no diagnosticarla puede condicionar un incremento de la morbilidad con deterioro de la calidad de vida fundamentalmente en los casos de depresión posparto asociada; por lo que es importante disponer de una prueba con pocos falsos negativos que permita estar alerta en aquellas pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta patología.

Quedan por confirmar los resultados de los trabajos de Negro (2007 y 2010) en población gestante no diabética sobre el beneficio de los suplementos de selenio y del tratamiento con levotiroxina durante la gestación en presencia de Ac TPO positivos y normofunción tiroidea en cuanto a disminución del riesgo de desarrollar tiroiditis en el posparto.

Mención especial merece el valor de TSH en el primer trimestre como marcador de riesgo de disfunción tiroidea en el posparto. En estudios realizados en población gestante con DM tipo 1 pregestacional se había objetivado ya que los niveles de TSH en el primer trimestre presentaban diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia de Ac TPO positivos, de modo que las mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva presentaban en el primer trimestre valores superiores de TSH que

aquellas con Ac TPO negativos (Fernández Soto 1997; Gallas 2002). Incluso en un trabajo publicado posteriormente se estimó 2,5 mcU/mL como punto de corte del valor de TSH en el primer trimestre que marcaba un mayor riesgo de desarrollo de hipotiroidismo a lo largo de la gestación; de modo que en la población objeto de estudio ninguna de las mujeres con niveles de TSH por debajo de 2,5 mcU/mL en el primer trimestre desarrollaron hipotiroidismo durante la gestación (Vestgaard 2008), pero dado que el trabajo no analizaba la función tiroidea en el posparto no se pudieron sacar conclusiones al respecto.

En nuestro caso, al igual que en el estudio publicado por Gallas (2002) previamente, las mujeres con DM tipo 1 pregestacional que desarrollaron disfunción tiroidea posparto presentaban niveles de TSH en el primer trimestre estadísticamente superiores a aquellas con normofunción tiroidea tras el parto, pero dado que se trataba de una variable continua, resultaba difícil interpretar la “odds ratio” resultante de modo que se consideró su transformación en una variable dicotómica.

Partiendo de los resultados obtenidos por Vestgaard (2008) sobre el valor de TSH en primer trimestre que suponía un marcador de riesgo de disfunción tiroidea durante la gestación y, sobre todo, asumiendo las recomendaciones de utilizar rangos de normalidad diferentes para las hormonas tiroideas durante la gestación y más concretamente 2,5 mcU/mL como rango superior de la normalidad del nivel de TSH en primer trimestre, se consideró este valor como eventual punto de corte (Abalovich 2007).

Tras recodificar la variable TSH en el primer trimestre como dicotómica ( $TSH < 2,5 \text{ mcU/mL}$  ó  $\geq 2,5 \text{ mcU/mL}$ ) y confirmar la diferencia estadísticamente significativa en los grupos a comparar (disfunción tiroidea posparto sí o no) se determinó que el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posparto en nuestra población se multiplicaba por 8 en caso de nivel de  $TSH \geq 2,5 \text{ mcU/mL}$ , independientemente de la presencia de Ac TPO positivos; erigiéndose, por tanto, en un marcador de riesgo de disfunción tiroidea posparto con un valor predictivo positivo del 31%, discretamente superior al VPP de los Ac TPO en pregestación y/o primer trimestre (26%).

Dada la arbitrariedad en cuanto al punto de corte aplicado para el nivel de TSH en primer trimestre, se decidió también calcular otro punto, estimándolo a partir de los resultados de nuestra población mediante el cálculo de una curva ROC, obteniéndose 3,7 mcU/mL como el valor de TSH en primer trimestre con mejor sensibilidad y especificidad (67 y 96% respectivamente).

Como en el caso anterior, tras confirmar la diferencia estadísticamente significativa respecto a esta variable en los grupos a comparar (disfunción tiroidea posparto sí o no), se confirmó que el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea posparto en nuestra población se multiplicaba por 33 en caso de nivel de TSH > 3,7 mcU/mL, independientemente de la positividad o no de los Ac TPO en pregestación y/o primer trimestre.

Este marcador de riesgo, como era de suponer dada la elevada especificidad del mismo, presentaba un valor predictivo positivo del 63%, muy superior al de los Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre.

Sin olvidar la importancia de los Ac TPO como marcadores de riesgo de disfunción tiroidea posparto, por primera vez, en un estudio realizado en población gestante con DM tipo 1 pregestacional, se resalta la importancia del valor de TSH en primer trimestre como marcador de riesgo independiente. Este hecho reabre de nuevo el debate sobre la utilización de rangos de normalidad de hormonas tiroideas específicos para población gestante, y diferentes para cada trimestre de la gestación, permitiendo a partir de ellos establecer puntos de corte que nos sirvan como marcadores de riesgo de disfunción tiroidea durante la gestación y en el posparto.

Al igual que en el caso de Gallas (2002), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de lactancia materna ni en cuanto al antecedente de otras enfermedades autoinmunes.

En el caso de la lactancia materna, existen estudios en población gestante no diabética con resultados concordantes (Jansson 1984; Jaén Díaz 2009); de hecho, el primer estudio en el que se describió la lactancia materna como factor protector de disfunción tiroidea posparto fue el de Kuijpers (1998). Parece que el efecto protector de la lactancia materna



sobre la disfunción tiroidea posparto no puede atribuirse al mantenimiento de valores elevados de prolactina, ya que ésta puede tener efecto tanto inmunosupresor como inmunoestimulador; debiendo existir otros factores inmunomoduladores asociados a la gestación y que se mantienen durante la lactancia o simplemente puede deberse a un proceso de selección, de modo que las mujeres que desarrollan un problema médico como la disfunción tiroidea posparto optan por la lactancia artificial con más frecuencia.

En lo referente al antecedente de otras enfermedades autoinmunes, como se ha comentado previamente, la baja prevalencia de las enfermedades autoinmunes registradas, tras excluir obviamente la diabetes mellitus, es la explicación más plausible para la ausencia de relación detectada.

Cabe mencionar que la variable hábito tabáquico no se recogió de forma homogénea por lo que no se consideró oportuno incluirla en el análisis.

Con respecto al uso de suplementos de yodo durante la gestación como factor de riesgo de desarrollo de disfunción tiroidea posparto, como se ha comentado previamente, es todavía un tema de debate en la literatura con resultados divergentes (Reinhard 1998, Nøhr 2000, Arena 2007, Rebagliato 2010). En los trabajos publicados en población gestante con DM pregestacional no se analizó esta variable, pero en estudios realizados en nuestro país en población general gestante con situaciones similares en cuanto a estado de yodación de la población, tampoco se observaron diferencias en cuanto a la yoduria entre las mujeres que desarrollaron disfunción tiroidea posparto frente a aquéllas que no lo desarrollaron (Jaén Díaz 2009).

En nuestro caso, el uso sistemático de suplementos yodados a partir de 2007 no parece incrementar el riesgo de disfunción tiroidea posparto. No obstante, en la interpretación de estos resultados hay que considerar la ausencia de una prueba objetiva para valorar el estado real de yodosuficiencia de las pacientes; ya que, cómo se describió con anterioridad, al no disponer de determinación de yodurias, se asumió que

todas las pacientes a las que se les prescribieron suplementos de yodo los tomaban de forma adecuada.

Por tanto, dado que la relación entre la suplementación con yodo y el mayor riesgo de disfunción tiroidea posparto es un tema controvertido y pendiente de confirmación definitiva, se recomienda, salvo contraindicación, el uso universal de suplementos de yodo durante la gestación, puesto que lo que sí está demostrado es la relación entre el desarrollo cerebral fetal y la hipotiroxinemia materna (Morreale de Escobar 2000; Morreale de Escobar 2004).

Con respecto al grupo de pacientes con DM tipo 2 pregestacional no podemos extraer ninguna conclusión dado el escaso número de pacientes incluidas en el estudio.

### 3) PAPEL DE LOS AC ANTITIROGLOBULINA COMO PREDICTORES DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN Y POSPARTO INMEDIATO DE LAS MUJERES CON DM PREGESTACIONAL

Existe cierto debate sobre la utilidad clínica de la determinación de los Ac TG como predictores de riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune.

El estudio NHANES III realizado en Estados Unidos, que mostró una prevalencia de Ac TG positivos del 10% en población general, llegó a la conclusión de que en áreas suficientes en yodo, en general, no es necesario ni costo-efectivo solicitar ambas determinaciones, Ac TPO y Ac TG, porque los pacientes con Ac TPO negativos y Ac TG detectables rara vez presentan disfunción tiroidea. Sin embargo, en las áreas con deficiencia de yodo, las determinaciones de Ac TG pueden ser útiles para la detección de enfermedad tiroidea autoinmune cuando los pacientes tienen bocio nodular (Hollowell 2002; Demers 2010).

Desde el punto de vista patogénico, la importancia de los Ac TG no está clara ya que no fijan complemento, y su presencia no se correlaciona con el grado de la actividad de la enfermedad; sin embargo, la inmunización con extracto tiroideo (tiroglobulina con adyuvante de Freund y lipopolisacárido), permite inducir tiroiditis autoinmune experimental en modelos animales.

Por el contrario, los Ac TPO, que se detectan en el 90% de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, podrían desempeñar un papel destacado en la patogenia de la enfermedad tiroidea autoinmune, ya que sus niveles se relacionan con el grado de infiltración linfocitaria y de disfunción tiroidea y muestran, además, capacidad para fijar el complemento por lo que pueden inducir citotoxicidad, ya sea directamente o a través de mecanismos inmunes celulares dependientes de los propios anticuerpos (Larsen 2008, Demers 2010).

En la práctica clínica, para la valoración de la autoinmunidad tiroidea, se solicita de rutina la determinación conjunta de Ac TPO y Ac TG sin considerar la existencia de diferencias en cuanto al papel en la patogenia y

predicción de enfermedad tiroidea autoinmune de cada uno de ellos. Teniendo en cuenta que la determinación simultánea de ambos Ac duplica los costes, en 1993 en un Hospital de Honolulu se realizó un estudio para valorar la utilidad de cada uno de estos anticuerpos, llegando a la conclusión de que los Ac TPO tenían una mayor sensibilidad para la detección de enfermedad tiroidea autoinmune, siendo positivos en el 99% de los pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva, mientras que los Ac TG solo fueron positivos en el 36% de los pacientes. Además los Ac TPO positivos fueron el único test positivo en el 64% de los pacientes mientras que tan sólo el 1% de los pacientes presentaron Ac TG como único test positivo. (Nordyke 1993).

Teniendo en cuenta estas premisas, nuestro objetivo fue valorar la utilidad de la determinación de Ac TG en la predicción de enfermedad tiroidea durante la gestación y posparto de las mujeres con DM tipo 1 pregestacional para considerar en un futuro la posibilidad de determinar únicamente los Ac TPO.

Las pocas referencias que hemos encontrado en la literatura sobre este tema (Nordyke 1993, Hollowell 2002) realizan el análisis en población general, no en gestantes, y hablan a favor de una superioridad de los Ac TPO como predictores de enfermedad tiroidea autoinmune.

De acuerdo con esto, y tras detectar una correlación moderada (coeficiente kappa 0,45) entre la positividad para los Ac TPO y Ac TG en nuestra población de gestantes con DM tipo 1 pregestacional, se analizó la repercusión de la positividad de los Ac TG sobre la función tiroidea durante la gestación y posparto inmediato.

En el caso de la disfunción tiroidea durante la gestación la presencia de Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre incrementaban el riesgo en menor medida que los Ac TPO positivos (2,7 frente a 3,2).

Aunque a priori pudiera parecer que los Ac TG positivos ocasionan un incremento mayor del riesgo de desarrollo de disfunción tiroidea posparto (10,4 frente a 7,5); sin embargo, al introducir en un modelo de regresión logística todas las variables con diferencias estadísticamente significativas

entre las gestantes con y sin disfunción tiroidea posparto, los Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre pierden su significación estadística lo que indica que no se trata de una variable independiente. El riesgo inicialmente atribuido a esta variable podría ser explicado por otras variables como los Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre y el nivel de TSH en primer trimestre.

Dado que contábamos con un porcentaje de mujeres con DM tipo 1 pregestacional que presentaban Ac TG positivos con Ac TPO negativos en pregestación y/o primer trimestre (8,8%), se repitió el análisis previo considerando como autoinmunidad tiroidea positiva Ac TG y/o Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre obteniendo resultados superponibles a los obtenidos en el caso de Ac TG positivos.

El riesgo de disfunción tiroidea gestacional se multiplicaba por 2,6 en presencia de uno u otro Ac antitiroideo positivo (cifra inferior a cualquiera de las otras anteriores; 2,7 para los Ac TG y 3,2 para los Ac TPO).

En el caso de la disfunción posparto, aunque a priori esta nueva variable (Ac TPO o Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre) parecía ser mejor predictora que los Ac TG y Ac TPO considerados de forma individual; al realizar el análisis de regresión logística de nuevo evidenciamos que perdía la significación estadística. El aumento del riesgo evidenciado en el análisis univariante, podría ser explicado por la presencia de otras variables como los Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre o por los niveles de TSH en el primer trimestre.

Merece la pena mencionar dos características basales que mostraron diferencias estadísticamente significativas, cuando se compararon las mujeres con DM tipo 1 pregestacional con ambos Ac antitiroideos negativos en pregestación y/o trimestre con el grupo de mujeres con DM tipo 1 pregestacional con Ac TPO y/o Ac TG positivos en pregestación y/o primer trimestre.

El hecho de que las mujeres con autoinmunidad tiroidea negativa presentaran con mayor frecuencia antecedentes de gestaciones previas concuerda con lo publicado sobre el mayor riesgo de abortos conferido por

la presencia fundamentalmente de Ac TPO positivos (Dendrinós 2000; Mecacci 2000; Marai 2004; Prummel 2004; Bellver 2008) y la dificultad para llevar un embarazo a término en estos casos, sobre todo si esta autoinmunidad lleva asociada la presencia de hipofunción tiroidea.

Con respecto a la mayor frecuencia de antecedente de malformaciones objetivada en el grupo con alguno de los dos anticuerpos antitiroideos positivos (Ac TPO y/o Ac TG), aunque no hay datos concluyentes en la literatura que relacionen la presencia de Ac TPO con un mayor riesgo de malformaciones, sí existen trabajos en los que se objetiva un mayor riesgo de exitus fetal en presencia de Ac TPO positivos (Männistö 2009), que pudiera ser el desenlace de malformaciones graves incompatibles con la vida, sin descartar otros factores potencialmente implicados como el desprendimiento prematuro de placenta.

A pesar de que el objetivo principal de nuestro estudio no era cuestionar la utilidad de los Ac TG como predictores de enfermedad tiroidea, estos hallazgos concuerdan con los resultados de los trabajos realizados en población general y que se mencionaron previamente (Nordyke 1993, Hollowell 2002).

Queda por demostrar su reproducibilidad en otros grupos de población gestante y más concretamente confirmar los resultados en mujeres con DM tipo 1 pregestacional, como las que han sido objeto de nuestro trabajo, para valorar la posibilidad de considerar únicamente la determinación de Ac TPO como marcadores de riesgo de disfunción tiroidea durante la gestación y posparto, con el ahorro económico que ello supondría.

# Conclusiones



## **CONCLUSIONES**

- La frecuencia de Ac TPO positivos es tres veces superior en las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 pregestacional que en las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 pregestacional.
- El control metabólico durante la gestación y posparto inmediato de las mujeres con DM tipo 1 pregestacional no empeora en presencia de Ac TPO positivos.
- La presencia de Ac TPO positivos no aumenta la frecuencia de complicaciones obstétricas (HTA, preeclampsia, hidramnios, infecciones genito-urinarias, parto pretérmino y cesárea) en las mujeres con DM tipo 1 pregestacional.
- Los hijos de madres con DM tipo 1 y Ac TPO positivos no presentan diferencias en cuanto a la biometría fetal ni mayor frecuencia de complicaciones neonatales respecto de aquéllos nacidos de madres con Ac TPO negativos.
- El riesgo de desarrollar disfunción tiroidea en el embarazo y posparto inmediato es mayor en las mujeres con DM tipo 1 pregestacional y Ac TPO positivos.
- La presencia de Ac TPO positivos en pregestación y/o primer trimestre así como el nivel de TSH en el primer trimestre constituyen factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción tiroidea posparto en DM tipo 1 pregestacional.
- La positividad para Ac TG en primer trimestre y/o pregestación no constituye un factor de riesgo independiente de los Ac TPO positivos para el desarrollo de disfunción tiroidea gestacional y en posparto inmediato en DM tipo 1 pregestacional.



# Bibliografía



## **BIBLIOGRAFÍA**

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot UT, Glinoer D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 Suppl. 8:S1-47.
- Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. Obstet Gynecol. 2010; 116: 381-6.
- Adams H et al. The sonographic appearances in postpartum thyroiditis. Clinical Radiology 1992; 45:311-18.
- Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TGB) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 65: 689-96.
- Almodóvar F., Gorgojo J.J., Lahera M.; Cava F., Valor F.; Donnay S. Déficit de yodo en una población de mujeres embarazadas pertenecientes a un área con leve deficiente de yodo. Endocrinol Nutr. 2006; 53:577-81.
- Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79:10-6.
- Amino N, Tada H; Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. Thyroid 1999; 9:705-713.

- Ando T, Davies TF. Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2965-71
- Arena J., Seguridad de la prescripción de yodo durante el embarazo y la lactancia. *Prog Obstet Ginecol.* 2007; 50: 49-53.
- Baker L.; Stanley CA. Neonatal hypoglycaemia. En: Cowet RM, editor. *Current therapy in Endocrinology and metabolism.* 6ªed. New York: Mosby; 1997. P. 409-13.
- Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as a putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73:824-31.
- Barker JM. Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1210-17.
- Battaglia F.C., L.O. Lubchenco. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967; 71: 159–163.
- Bech K. et al. Thyroid function and autoimmune manifestations in insulin-dependent diabetes mellitus during and after pregnancy. *Acta Endocrinol. (Copenh).* 1991;124:534-9.
- Bellver, J., Soares, S.R., Alvarez, C., et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.*2008; 23:278-84.
- Bocos-Terraz JP et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes.* 2009; 2:237.

- Boulot P et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:2990-3.
- Brent GA. Función tiroidea materna: interpretación de pruebas de función tiroidea en el embarazo. *Clin Obstet Ginecol*. (ed. español) 1997; 40:3-15.
- Brent GA. Diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: Is case finding enough? *J Clin Endocrinol. Metab*. 2007; 92:39-41.
- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008; 358:2594-605. Review.
- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*. 1994; 331:1072-8.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005; 105:239-45.
- Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007; 109:1129-35.
- Cleary-Goldman J. et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008; 112:85-92.
- Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol*. 2005; 106:753-7.

- Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid* 1999; 9:675-684.
- De Block CE et al. The presence of thyrogastric antibodies in first degree relatives of type 1 diabetic patients is associated with age and proband antibody status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4358-63.
- De Graaff LC, Smit JW, Radder JK. Prevalence and clinical significance of organ-specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Neth J Med.* 2007; 65:235-47. Review. Erratum in: *Neth J Med.* 2007; 65: 338.
- Delgado E., Díaz-Cadorniga F.J., Tartón T., Bobis M.L., Valdés M.M. Erradicación de los trastornos por deficiencia de yodo en Asturias España: 18 años de yodoprofilaxis con sal. *Endocrinol Nutr.* 2004; 51:492-6.
- Demers L.M., Spencer C A. NACB: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. 2010.  
<http://www.aacc.org/members/nacb/archive/lmpg/thyroiddisease>
- Dendrinou, S., Papasteriades, C., Tarassi, K., et al.: Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol.* 2000; 14:270-274.
- Departamento de Sanidad-Gobierno Vasco. Encuesta de Nutrición 2005. Hábitos alimentarios y estado de salud de la población Vasca de 4 a 18 años. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz, 2006
- Domínguez I. et al. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin. (Barc).* 2004; 122:449-53.
- Donnay S. Uso racional del yoduro potásico durante el embarazo y la lactancia. *Endocrinol Nutr.* 2008;55:29-34

- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research Group. Results from the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Ophthalmology, 1998 (suppl.):739-740
- Faussett MB, Branch DW. Autoimmunity and pregnancy loss. Semin. Reprod Med. 2000; 18:379-92.
- Fernández-Castañer M, Molina A, López-Jiménez L, Gómez JM, Soler J. Clinical presentation and early course of type 1 diabetes in patients with and without thyroid autoimmunity. Diabetes Care. 1999; 22:377-81.
- Fernández Colomer B., López Sastre J., Coto Cotallo G. D., Ramos Aparicio A., Ibáñez Fernández A. Sepsis del recién nacido. Protocolo de la Asociación Española de Pediatría. 2008. [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
- Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Lobón JA, Lopez JA, Peterson CM, Escobar-Jiménez F. Thyroid peroxidase autoantibodies predict poor metabolic control and need for thyroid treatment in pregnant IDDM women. Diabetes Care. 1997; 20:1524-8.
- Frasier SD, Penny R, Snyder R, Goldstein I, Graves D. Antithyroid antibodies in Hispanic patients with type I diabetes mellitus. Prevalence and significance. Am J Dis Child. 1986; 140:1278-80.
- Galera R., Oliva P., Ruiz A., García E., Vázquez M.A., López E., et-al. Patología tiroidea y estatus de yodo en adolescentes. Comunicación, 57 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. An Pediatr Barc. 2008; 68:139.
- Gallas PR, Stolk RP, Bakker K, Endert E, Wiersinga WM. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. Eur J Endocrinol. 2002; 147:443-51.

- Galofre JC, Davies TF. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:535-46. (a)
- Galofre JC, Davies TF. Microchimerism and thyroid disease. 2007. [www.hotthyroidology.com](http://www.hotthyroidology.com) (The official journal of European Thyroid Association) (b)
- Galofre JC, Davies TF. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18:1847-56.
- García-Mayor RV, Cordido F, Valle-Inclán F, Lage M, Tomé MA, Casanueva FF. Prevalence of pregnancy and postpartum thyroid dysfunction in a homogeneous population of Spain. *Gynecol Endocrinol.* 1999; 13: 279-87.
- Gerstein HC. How common is postpartum thyroiditis? A methodologic overview of the literature. *Arch Inter Med* 1992; 150:1397-9.
- Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1993; 118:419-23.
- Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Lessing JB. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril.* 1997; 67:599-611.
- Ghafoor F et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16: 468–71.
- Glinioer D et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1990; 71:276-87.
- Glinioer D. et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73:421-427.

- Glinoe D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79:197-204.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev. 1997; 18:404-33.
- Glinoe D. What happens to normal thyroid during pregnancy? Thyroid 1999; 9:631-635.
- Glinoe D. Thyroid immunity, thyroid dysfunction, and the risk of miscarriage: à propos article by Vaquero et al. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. Am J Reprod Immunol. 2000; 43:202-3.
- González Armengod C., Omaña Alonso MF. Síndrome de distrés respiratorio neonatal o enfermedad de membrana hialina. BOL PEDIATR. 2006; 46: 160-165
- González-Jiménez A, Fernández-Soto ML, Lobón-Hernández JA, López-Medina JA, Navarrete L, Escobar-Jiménez F. Autoimmune thyroid disease and insulin-dependent diabetes mellitus during pregnancy and post partum. Ann Ist Super Sanita. 1997; 33:437-9.
- González Mateo MC, Fernández Fernández M, Díez Hernández A, Delgado Gómez M, García Menéndez L, Díaz Cadórniga F. Bocio, función tiroidea y excreción de yodo en gestantes de la zona de El Bierzo. Endocrinol Nutr. 2002, 49: 289-292.
- Gray RS, Borsey DQ, Seth J, Herd R, Brown NS, Clarke BF. Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 50:1034-7.



- Haddow JE et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999; 341:549-55.
- Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen.* 2004; 11:170-4.
- Haddow JE, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2010; 116:58-62.
- Harris B, Othman S, Davies J, Weppner GJ, Richards CJ, Newcombe RG et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *British Medical Journal* 1992; 305:152–156.
- Holl RW, Bohm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. *Horm Res.* 1999; 52:113-8.
- Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA et al. Serum thyrotropin, thyroxine and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:489-99.
- Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997; 90:364–9.
- Jaén Díaz JI, López De Castro F, Cordero García B, Santillana Balduz F, Sastre Marcos J, Martín Dal Gesso C. Incidence of postpartum thyroiditis and study of possible associated factors. *Med Clin. (Barc).* 2009; 132:569-73.

- James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endoc Metab.* 2007;21:253-64.
- Jansson et al. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 681-687
- Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. De novo clinical hypothyroidism in pregnancies complicated by type I diabetes, subclinical hypothyroidism, and proteinuria: a new syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159:442-6.
- Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol.* 1999; 42:335-46.
- Kalro BN. Impaired fertility caused by endocrine dysfunction in women. *Endocrinol Metab Clin North. Am.* 2003; 32:573- 92. Review.
- Kaprara A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones (Athens).* 2008; 7:294-302.
- Kasim S, Bessman A. Thyroid autoimmunity in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients of Caucasoid, black and Mexican origin. *Diabetologia.* 1984; 27:59-61.
- Kawasaki E et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes.* 1994; 43:80-6.
- Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30:774-83.

- Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2494-8.
- Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM. Prediction of postpartum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol.* 1998; 139:36-43.
- Landis RJ, Koch GG. An application of hierarchical Kappa type statistic in the assessment of majority agreement amount multiple observers. *Biometrics.* 1977; 33: 363-74.
- Larsen PR, Davies TF, Schlumberger M., Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11th Ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 324-5.
- Lazarus JH. Prediction of postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139:12-3.
- Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol.* 2005; 4:31-41.
- Lechat MF, Dolk H: Registries of congenital anomalies: EUROCAT. *Environ Health. Perspect* 101. 1993 (Suppl. 2):153–157.
- Liegeois A, Escourrou J, Ouvré E, Charreire J. Microchimerism: a stable state of low-ratio proliferation of allogeneic bone marrow. *Transplant Proc.* 1977; 9:273-6.
- Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Foz M, Sanmarti A. Postpartum thyroiditis: epidemiology and clinical evolution in a nonselected population. *Thyroid.* 2000; 10:71-7.

- Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Roca J, Sanmartí A. Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. *Thyroid*. 2005; 15:1177-81.
- Maclaren NK, Riley WJ. Thyroid, gastric, and adrenal autoimmunities associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1985; 8:34-8.
- Madueño Caro A.J., Cabezas Saura P.B., Díaz O.J., Benítez R.E., Ruiz G.M., Gómez A. Prevalencia de bocio y deficiencia de yodo en población escolar de una zona básica de salud tradicionalmente endémica. *Aten Primaria*. 2001; 27:258-62.
- Manifiesto sobre la erradicación de la deficiencia de yodo en España. Málaga 2004. Prog Diag Trat Prenat 2005:109-1. ; [http://www.aeped.es/noticias/manifiesto\\_yodo.htm](http://www.aeped.es/noticias/manifiesto_yodo.htm)
- Männistö T et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:772-9.
- Männistö T et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:1084-94.
- Marai, I., Carp, H., Shai, S., et al.: Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol*. 2004; 51:235-240.
- Martin A, Davies TF. T cells and human autoimmune thyroid disease: emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems. *Thyroid*. 1992; 2:247-61.

- Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. J Reprod Med. 2006; 51:59-63.
- Mecacci F. et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia. J Reprod Immunol. 2000; 46:39-50.
- Millón M.C., Soriguer F., Muñoz R., Mancha I., Gómez-Huelga R., Goiburu E., et-al. Los determinantes de la yoduria en una población escolar del sur de España. Endocrinol Nutr. 2001; 48:104-9.
- Morreale de Escobar G., Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism o to maternal hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metab. 2000, 85: 3975-3987.
- Morreale de Escobar G. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18: 225-248. (a)
- Morreale de Escobar G., Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. Eur J Endocrinol. 2004, 151:U25-U37. (b)
- Narbona López E. Contreras Chov F, Pérez Iañez R, García Iglesias F, Miras Baldo MJ. Metabolismo fosfocálcico en el periodo neonatal. Protocolo de la Asociación Española de Pediatría. 2008. [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune

thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 9:2587-91.

- Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1263-8.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1699-707.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E44-8
- Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, Ladenson PW, Powe NR. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid.* 2006; 16:573-82.
- Nøhr SB, Jørgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3191-8.
- Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrobial over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med.* 1993; 153:862-5.
- Parkes AB et al. Serum thyroglobulin –an early indicator of autoimmune postpartum thyroid disease. *Clinical Endocrinology* 1994; 41:9-14.

- Parkes AB et al. The role of complement in the pathogenesis of postpartum thyroiditis: relationship between complement activation and disease presentation and progression. *European Journal of Endocrinology* 1995; 133: 210-15.
- Pérez FR. Iodine and thyroid hormones during pregnancy and postpartum. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23:414-28.
- Peris R.B., Atienzar H.N., Merchante Alfaro A.A., Calvo R.F., Tenias Burillo J.M., Selfa M.S., et-al. Bocio endémico y déficit de yodo: ¿sigue siendo una realidad en España? *An Pediatr Barc.* 2006; 653:234-40.
- Pop VJM, de Rooy HAM, Vader HL, van der Heide D, van Son MM & Komproe IH. Microsomal antibodies during gestation in relation to postparto thyroid dysfunction and depression. *Acta Endocrinologica* 1993; 129: 26–30.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2003; 59:282-8.
- Poppe K et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002; 12:997-1001.
- Poppe K., Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003a; 2:149-61.
- Poppe K, Glinoeer D, Tournaye H, et al, Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab* 2003b; 88: 4149-52.
- Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18:153-65. Review.

- Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150:751-5.
- Rashid M, Rashid MH. Obstetric management of thyroid disease. *Obstet Gynecol Surv*. 2007; 62:680-8.
- Rebagliato M. et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology*. 2010; 21:62-9.
- Reinhardt W. et al. Efficacy and safety of iodine in the postpartum period in an area of mild iodine deficiency. *Eur J Med Res*. 1998; 3:203-10.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000. 183:S1–S22.
- Rodríguez I, Luna R, Ríos M, Fluiters E, Páramo C, García-Mayor RV. Déficit de yodo en gestantes y mujeres en edad fértil pertenecientes a un área con consume normal de yodo. *Med Clin (Barc.)* 2002, 118:217-8.
- Rodríguez Miguélez JM, Josep Figueras Aloy J. Ictericia neonatal. Protocolo de la Asociación Española de Pediatría. 2008. [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
- Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *Am J Reprod Immunol*. 1996; 35: 415-20.
- Sakaihara M et al. Postpartum thyroid dysfunction in women with normal thyroid function during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 53:487-92.



- Santiago M.I., Fernández S., Ríos M., Fluiters E., Hervada X., Iglesias T. Excreción urinaria de yodo en escolares de Galicia. *Endocrinología y Nutrición*. 2005; 52:498-501.
- Schlienger JL, Langer B. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2007; 36:688-93.
- Serra-Prat M., Díaz E., Verde Y., Gost J., Serra E., Puig D.M. Prevalencia del déficit de yodo y factores asociados en escolares de 4 años. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120:246-9.
- Stagnaro-Green A. Postpartum tiroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4042-7.
- Stagnaro-Green A, Glinoer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18:167-81.
- Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid*. 2005; 15:351-7.
- Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:21–5.
- Stilwell G, Reynolds PJ, Parameswaran V, Blizzard L, Greenaway TM, Burgess JR. The influence of gestational stage on urinary iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1737-42.
- Stricker R, Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol*. 2007 Oct;157(4):509-14.
- Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study

among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 59:396-401.

- Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:5489-96.
- Tomer Y, Shoenfeld Y. The significance of T suppressor cells in the development of autoimmunity. J Autoimmun. 1989; 2:739-58.
- Triggiani V. et al. Prospective study of post-partum thyroid immune dysfunctions in type 1 diabetic women and in a healthy control group living in a mild iodine deficient area. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2004; 26:215-24.
- Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. Diabetes Care. 2003; 26:1181-5.
- Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? J Clin Endocrinol Metab. 2007 ;92:203-7.
- Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. Neth J Med. 2009; 67:376-87.
- Velasco I. Yodoprofilaxis en el embarazo. Una nueva mirada para una vieja historia. Endocrinol Nutr. 2008; 55:73-8.
- Velkoska Nakova V, Krstevska B, Dimitrovski Ch, Simeonova S, Hadzi-Lega M, Serafimoski V. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with gestational diabetes and diabetes type 1. Prilozi. 2010; 31:51-9.

- Vestgaard M, Nielsen LR, Rasmussen AK, Damm P, Mathiesen ER. Thyroid peroxidase antibodies in pregnant women with type 1 diabetes: impact on thyroid function, metabolic control and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87:1336-42.
- Vila L., Castell C., Wengrovicz S., De Lara N., Casamitjana R. Estudio de la yoduria de la población catalana adulta. *Med Clin (Barc).* 2006; 127:730-3.
- Vila L. Avances en la erradicación de la deficiencia de yodo en España. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57:87-9.
- Vojvodić Lj, Sulović V, Milacić D, Terzić M. The course and outcome of pregnancy in pregnant women with hypothyroidism. *Srp Arh Celok Lek.* 1993; 121:62-4.
- Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol.* 2005; 30:217-36.
- Werner EJ. Policitemia e hiperviscosidad neonatales. *Clin Perinatol.* 1995; 3: 651-67
- White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 130: 228-230.
- WHO, ICCIDD, UNICEF. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A Guide for programme managers.2007.  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827_eng.pdf)
- WHO, UNICEF. Iodine deficiency in Europe: A continuing public health problem. En: Anderson M, De Benoist B, Darnton-Hill I, Delange F, editores; 2007.  
[http://www.who.int/nutrition/publications/VMNIS\\_iodine\\_deficiency\\_in\\_Europe.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/VMNIS_iodine_deficiency_in_Europe.pdf).

- Zubiaur A., Zapico M.D., Ruiz L., Sanguino L., Sánchez-Serrano F.J., Alfayate R., et-al. Situación nutricional de yodo en la población escolar de Alicante. An Pediatr Barc. 2007; 66:260-6.